

Aus der Medizinischen Universitätsklinik in Marburg
Direktor: Professor Dr. med. G. A. Martini

Untersuchungen zur Cholerese bei Patienten mit
und ohne Erkrankung der Leber oder Gallenwege.

Vergleichende Wirkung der Infusion von
Sekretin, Dehydrocholat und Taurocholat.

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin des Fachbereichs Humanmedizin
der Philipps - Universität zu Marburg

vorgelegt von

Hans -Ortwin Neuberger

aus Zweibrücken/Pfalz

Marburg 1973

Druck : Görich & Weiershäuser, Marburg

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553805_0100

Aus der Medizinischen Universitätsklinik in Marburg
Direktor: Professor Dr. med. G. A. Martini

Untersuchungen zur Cholerese bei Patienten mit
und ohne Erkrankung der Leber oder Gallenwege.

Vergleichende Wirkung der Infusion von
Sekretin, Dehydrocholat und Taurocholat.

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin des Fachbereichs Humanmedizin
der Philipps - Universität zu Marburg

vorgelegt von

Hans -Ortwin Neuberger

aus Zweibrücken/Pfalz

Marburg 1973

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg



Angenommen von dem Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg am 23. 1. 1973
gedruckt mit Genehmigung der Fakultät
Dekan: Prof. Dr. med. Uepen
Referent: Prof. Dr. med. Ch. Bode
Coreferent: Prof. Dr. med. W. Döller

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung
2. Methodischer Teil
 - 2.1. Krankengut
 - 2.2. Gallensaftgewinnung
 - 2.3. Im Gallensaft und/oder Serum angewandte Bestimmungsmethoden
 - 2.4. Materialien
3. Ergebnisse
 - 3.1. Nüchternwerte im Vergleich der drei Patientengruppen
 - a. Volumen
 - b. Enzyme: GOT und AP
 - c. Gallensäuren
 - d. Elektrolyte
 - e. Bilirubin
 - 3.2. Beeinflussung des Gallensaftes durch intravenöse Sekretin-Infusionen in steigender Dosierung
 - a. Volumen
 - b. Gallensäuren
 - c. Enzyme
 - d. Bilirubin
 - e. Kationen
 - f. Anionen
 - 3.3. Die Wirkung von Sekretin bei konstanter Infusion mit Dehydrocholat (Decholin) auf den Gallenfluß
 - a. Volumen
 - b. übrige Parameter
 - 3.4. Die Beeinflussung der Gallensaftausscheidung und -zusammensetzung durch intravenöse Zufuhr von Dehydrocholsäure (Decholin)

- a. Volumen
 - b. Gallensäuren
 - c. Bilirubin
 - d. Enzyme
 - e. Elektrolyte
- 3.5. Der Einfluß von intraduodenaler Gabe von Taurocholat auf den Gallenfluß
- a. Volumen
 - b. Enzyme
 - c. Elektrolyte
 - d. Bilirubin
- 3.6. Einfluß von Pentagastrin auf den Gallenfluß
- 3.7. Einfluß zweier Versuchspräparate auf die Cholerese
4. Diskussion
- 4.1. Mechanismen und Regulation der Cholerese
- 4.2. Besprechung der Nüchternergebnisse
- 4.3. Wirkung von Sekretin
- 4.4. Einfluß von Dehydrocholat und Taurocholat
- 4.5. Enzymausscheidung in der Lebergalle
- a. Transaminasen
 - b. Alkalische Phosphatase
- 4.6. Verhalten des Gallensaftes nach Pentagastrin und sog. Choleretica
5. Zusammenfassung
6. Literaturverzeichnis
7. Verzeichnis der akademischen Lehrer
8. Lebenslauf

1. Einleitung

Die Cholereese läßt sich als Resultante mehrerer Faktoren begreifen. Hierdurch erfolgt eine Eingliederung in die Erfordernisse des Organismus. Es sind im Wesentlichen vier Komponenten beteiligt:

a. Ein gallensäurenabhängiger Anteil, wobei den aktiv durch die Leberzelle in die Gallenkapillaren sezernierten Gallensäuren gemäß einem osmotischen und elektrochemischen Gefälle passiv Elektrolyte und Wasser folgen (88,100).

Modulierend dabei wirken der enterohepatische Kreislauf, die Leberzellfunktion, der Cholesterinstoffwechsel (44,75,96,104) und die Micellenbildung (71,100).

b. Ein gallensäurenunabhängiger Teil, der durch das Dünndarmhormon Sekretin beeinflussbar ist und damit die Rückbeziehung der Cholereese zu den Erfordernissen beim Verdauungsvorgang herstellt (11,12,72,79).

c. Nervale Faktoren (40,45,94)

d. Durchblutungsänderungen der Leber (7,20,21)

Bei Untersuchungen des Nüchtern-gallefflusses und des gallensäurenunabhängigen Anteils (Abschnitt 1 b) mit Einzeldosen Sekretin wurden Unterschiede deutlich zwischen Patienten mit und ohne präoperativer Cholestase. Man beobachtete sowohl unterschiedliche Cholereseraten als auch Differenzen in der Gallenzusammensetzung (22,51,76,102).

Bei den vorliegenden Untersuchungen standen daraus sich ergebende Fragen zur Beantwortung:

Ist die Sekretin-Cholereese dosisabhängig und sind die Unterschiede im Krankengut hinsichtlich einer vorbestehenden Cholestase bei Infusion mit gleich-

mäßigen Sekretin-Spiegeln reproduzierbar?

Welche Abweichungen zeigt die Cholerese nach Sekretin bei chronischen Lebererkrankungen mit zunehmender Reduktion des Parenchyms wie der Leberzirrhose?

Bestehen ähnliche Differenzen auch bei Applikation eines anderen bisher als "Hydrocholeretikum" angesehenen Stoffes (Dehydrocholsäure)?

Schließlich: Beeinflusst die gallensäurenabhängige Cholerese (Abschnitt 1 a) die Ausscheidung anderer Inhaltsstoffe der Galle?

Bisher wurde noch keine Methode angegeben, wie beim Menschen über längere Zeit unter physiologischen Bedingungen der Gallenfluß quantitativ und qualitativ gemessen werden kann. Da es eine unblutige Methode zur Erfassung der Lebergalle nicht gibt, muß der Einfluß des operativen Trauma (36,87,95,104) und der postoperativen Nahrungs- und Arzneimittelzufuhr bedacht werden.

Eine Drainage der extrahepatischen Gallengänge mittels T-Drain verändert die physiologischen Verhältnisse: Schon Schiff (97) hat 1870 eine deutliche Abhängigkeit des Gallenflusses von der "Aufsaugung der Gallenstoffe" im Darmtrakt bei Hunden erkannt. Der Gallenfluß sank bereits 10 Min. nach Anlegen einer Gallengangsfistel. Andere Autoren (104,109) bestätigten diese Folge der Unterbrechung des schon damals diskutierten enterohepatischen Kreislaufs. Nahrwold und Grossman (83) erhielten bei Versuchen an Hunden bereits eine Stunde nach Ableitung der Galle nach außen ein steady state des Gallenflusses auf etwa 30% der Nüchternwerte. Über das Ausmaß dieses beim Menschen wird in der Diskussion noch einzugehen sein.

Eine Anwendung von Drainagen mit Blockierungsmöglichkeit des Gallenabflusses ins Duodenum anstelle üblicher T-Drains schafft eine klare, wenn auch ebensowenig physiologische Situation:

- a. Die Öffnungs- und Schließungsphasen des Sphinkter ODDI, reguliert durch den intraduodenalen Speisebrei und die Druckverhältnisse in den Gallengängen (72), sind als Unbekannte eliminiert. Dadurch vollständige Erfassung des Gallenflusses.
- b. Völlige Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs der Gallensäuren und die damit herabgesetzte spontane Schwankungsbreite der Cholerese.
- c. Meßfehler durch Pankreasreflux sind ausgeschlossen.
- d. Verminderung des "Totraums", schnellere Erfassung von Änderungen in Gallenfluß und -inhaltsstoffen.

Wenn auch gleiche 24-Stundenmengen bei beiden Methoden gefunden wurden (51), darf nicht auf gleichwertige Aussagekraft geschlossen werden (22,51). Die herabgesetzte Gallenflußrate bei unterbrochenem enterohepatischem Kreislauf bei Drainage mit Blockierung mag durchaus größenordnungsmäßig dem Verlust von Galle ins Duodenum bei geringerer Abnahme des Gallenflusses durch partiell erhaltenen enterohepatischen Kreislauf entsprechen: Bei kurzfristigen experimentellen Änderungen insbesondere von Gallensaftmenge und -viskosität ist die Aussagekraft bei Anwendung eines Drains mit Blockierungsmöglichkeit genauer. Die Gallengangsepithelien wurden für den Gallenfluß und seine Zusammensetzung als wichtig erkannt. Die Ausschaltung eines wechselnd großen Anteils des Ductus choledochus könnte als

Nachteil der in dieser Arbeit verwandten Sammlungsmethode angesehen werden. Da wahrscheinlich jedoch entsprechend den Verhältnissen bei der Pankreassaftproduktion (50) den intrahepatischen Gallengängen die wesentliche Rolle bei der Veränderung der "Primärgalle" (19) zuzuschreiben ist, erscheint dieser Einwand unbedeutend.

2. Methodischer Teil

2.1. Krankengut

Die vorliegenden Untersuchungen wurden an 8 Patientinnen im Alter von 38 bis 78 Jahren vorgenommen. Operationsindikation zur Cholecystektomie und Choledochusrevision waren röntgenologisch nachgewiesene Gallensteine oder klinischer Verdacht auf Verschlusssyndrom der Gallengänge durch Tumor (Pat. 1 und 2). Bei Pat. 2 war die Cholecystektomie bereits vor 2 Jahren, bei Pat. 8 vor 8 Jahren durchgeführt worden.

Postoperativ wurde eine Dauer-Drainage des Ductus choledochus für 1-2 Wochen angelegt.

Der Versuch einer Gruppierung in Patientinnen mit und ohne Zeichen einer praeoperativen Cholestase (22,76) erscheint auch nach den vorliegenden Untersuchungen gerechtfertigt. Während die Patientinnen 1-3 einen starken Ikterus aufwiesen, war er bei Pat. 4 nur mittelgradig ausgeprägt und fehlte bei den Patientinnen 5-8. Bei den Patientinnen 5-7 war labormäßig kein Anhaltspunkt für eine Cholestase oder Leberschädigung gegeben. Dagegen verdient Pat. 8 eine gesonderte Betrachtung: Bei ihr lag klinisch, labormäßig und histologisch eine Leberzirrhose wahrscheinlich kryptogenetischer Genese vor. Trotz Cholecystektomie und Choledochus-Revision 1961 wegen Gallensteine wurden jetzt erneut 2 Konkreme röntgenologisch nachgewiesen. Sie verursachten zwar keine Koliken, stellten jedoch bei zirrhotischer Leber und nach pankreatitischem Schub (1961) eine

Tabelle 1

Anamnestiche Angaben, klinische und histologische Befunde der Patienten mit Zeichen einer Cholestase (1-4), ohne Cholestase (5-7) und mit Leberzirrhose (8)

Patient	Anamnese u. Befund an Leber u. Gallengängen	Präe-OP Icterus	Vorerkrankungen	Diagnose intra-OP	Histologie	Untersuchungstag post-OP
1. H.B. 0 78 J. OP: 12.11. 1968	Seit 10 Jahren "Gallenbeschwerden" ohne Kolik, jetzt Gewichtsverlust, seit einer Woche plötzlich schmerzloser Icterus	+++	keine	Verschlußsyndrom durch Gallengangs- Ca., chron. Cholecystitis, Cholelithiasis	Adeno-Ca. 3.; 5.;	
2. DH. 0 61 J. OP: 26.10. 1969	1949 Cholecystitis 1959 erstmalig Kolik 1967 Cholecystektomie. Jetzt Gewichtsabnahme 10-15 kg in 7 Mon., seit 2 Wochen schmerzloser Icterus	+++	1969 Diskushernien-OP, seit 2 Jahren labiler Hypertonus	Mandarinengroßes Papillen-Ca., Duodenaldrüsenhaesionen an Leberpforte, hepatocholecystische durchgängig	Scirröses wachsendes Adeno-Ca. des Ductus hepaticus, ausgeprägte chron. Vernarbte Cholecystitis, Cholangitis Pericholangitis	16.

Patient	Anamnese u. Befund an Leber u. Gallengängen	Prae-OP Ikterus	Vorerkrankungen	Diagnose intra-OP	Histologie	Untersuchungstag post-OP
---------	---	-----------------	-----------------	-------------------	------------	--------------------------

3. 1966 Koliken im re.

K.M. 0 + Oberbauch. 1968

58 J. Schüttelfrost, Ikterus. 1968 Kolik

OP: und Ikterus, Typ.

6.1. Speisenunverträglichkeit. Stuhl u.

1969 Urinverfärbung wie bei Verschlus,

wichtsabnahme 10 kg in 4 Mon., Leber

vergrößert.

++

8 Entbindungen

1962 Abrasio

Schrumpf-

gallenblase

mit mehreren

Konkrementen,

Choledochus

kleinfinger-

dick mit 17

Konkrementen,

u.a. kirschgr.

Papillenstein

Pankreas ge-

feldert u. in-

duriert, kein

Anhalt für

Malignom

3.; 5.;

9.; 14.

Seit 20 Jahren Gal-

lenbeschwerden, seit

10 J. gelegentlich

Koliken, ohne Ikterus.

Jetzt: Koliken seit

3 Wochen mit zuneh-

mendem Ikterus. Stuhl-

entfärbung, Urin

bierbraun

1955 Nabelher-

nie. Descensus-

OP und R6.-Ka-

stration. 1967

Appendektomie

Cholelithiasis

chron. ver-

narb. Chole-

cystitis.

Leber: Peri-

cholangitis, 6.;

zentrale

Cholestase.

Leberzellver-

fettung

3.; 5.;

6.;

Patient	Anamnese und Befund	Prae-OP an Leber u. Gallen- gängen	Ikterus	Vorerkrankungen	Diagnose intra-OP	Histologie	Untersuch- ungstag post-OP
5. O B.G. + 53 J. OP: 26.11. 1969	Seit 1966 mehrfach kolikartige Schmer- zen, typ. Unverträglichkeiten von fetten Speisen	-	-	1954 Descensus- OP. 1966 Uterus- Total-Extipation	Chole- lithiasis Choledochol- lithiasis. (8 Konkre- mente)	chron. granul. vernarb. Chole- cystitis, Prolif. intra- muraler Drüsen	2.; 3.; 5.; 6.; 7.; 8.;
6. O K.D. 60 J. OP: 10.2. 1970	Seit 1 Jahr Druckge- fühl im Oberbauch, keine Koliken	-	-	1923 Appendekt. 1957 Descensus- OP	Chole- lithiasis Choledochol- lith. (2 Konkremente) Bougierung der Papille	nicht sehr aus- geprägte chron. ver- narb. Chole- cystitis u. Cholestea- tose d. Schleimhaut	3.; 5.; 7.; 8.;

Patient	Anamnese u. Befund an Leber u. Gallen- gängen	Prae-OP Ikterus	Vorerkrankungen	Diagnose intra-OP	Histologie	Untersuch- ungstag post-OP
7. O J.E. + 38 J. OP: 18.2. 1970	Seit 7 Jahren nach 3. Schwangerschaft Koliken ca. 1/4 jährl. keine akut fieberh. Entzündung, typ. Un- verträglichkeit von fetten Speisen, jetzt gehäuft Koliken	-	ausgeprägte Varikosis	Chole- lithiasis Choledochochron. lithiasis (4 Konkrementen)	nicht sehr ausgeprägte chron. Cholecystitis	1.; 2.; 6.; 7.;
8. O A.H. + 69 J. OP: 12.11. 1969	Seit 1946 rezidivierende Gallenbeschwerden ohne Ikterus u. Koliken. 1961 Cholecystektomie nach Ikterus und Koliken u. pankreatitischem Schub	-	1938 Hämorrhoiden OP., Appendektomie	Choledocholithiasis (2 Konkrementen) zirrrose	Leber: Zirrrose und mäßige Lebergrad. Entzündung	2.; 5.;

Tabelle 2 Laborwerte im Serum der Patienten 1-8 vor und nach der Operation.

Pat.	GOT IE/l prae-OP post-OP	GPT IE/l prae-OP post-OP	Alk. Phosph. IE/l prae-OP post-OP	Bilirubin mg% prae-OP post-OP
I.	115 12	148 18	350 78	15 6 - 9
II.	21 75*;15	16 79*;7	1080 67*;152	15-20 5,5
III.	18;55; 35 42;	8;24; 19 16;	88;126; 135 149	8,7;12 5,8*;0,6
IV.	158 74*;50; 30;	316 223;163; 75 74*;129	132;96; 4,0 46*;186;	0,4*;1,47
V.	7 10	8 10	60 27	0,85 0,78
VI.	- 7	- 34	65 33	0,32 0,74*;1,2
VII.	6 19*;15; 7;	4 16*;4; 18;	26 24*;20	1,6 1,6*;0,32
VIII.	15 18	19 15	24 16	1,1 1,33;2,43*;

Normalwerte im Serum: GOT bis 12 IE/l; GPT bis 12 IE/l; Alk. Phosphatase bis 40 IE/l; Bilirubin bis 1,1 mg%

* Serumwerte am 1. Untersuchungstag bei mehreren post-operativen Werten.

ständige Gefahr dar. Histologischer Befund sowie prae- und postoperatives Verhalten der klinisch-chemischen Befunde sprachen gegen eine sekundäre biliäre Leberzirrhose.

Genauere Angaben über Anamnese, Befund und Laborwerte der 8 untersuchten Patientinnen sind den Tabellen 1 und 2 zu entnehmen.

Sekretin und Decholin wurden in der jeweils angegebenen Dosierung mit einem Dauerinfusionsgerät (Perfusor, Firma Braun, Melsungen) intravenös infundiert. Taurocholat wurde als Einzeldosis über eine Duodenalsonde gegeben.

2.2. Gallensaftgewinnung

Bei der Cholecystektomie und Choledochusrevision wurde intraoperativ eine Gallengangsdrainage eingelegt. Bei totalem Carcinom-Verschluß verwendeten wir eine normale T-Drainage ($\varnothing = 3,5$ mm). Die beiden Schenkel des Drains wurden leberwärts in die Ductus hepatici vorgeschoben (Pat. 1 und 2). Bei Pat. 3 benutzten wir eine Eigenanfertigung durch Umbau einer T-Drainage (Abb. 1/II). Aus chirurgisch-technischen Gründen erwies sie sich allerdings als ungünstig bei ihrer Entfernung. Bei allen übrigen Patientinnen wurde ein Blasen-Ballonkatheter von der Choledochotomiestelle leberwärts geschoben und an der Bauchhaut mit einer Naht fixiert. (Abb. 1/I.) Bei dieser Methode war eine komplikationslose Drainierung und Kathederentnahme zu verzeichnen. Der Ductus choledochus wurde ca. 13 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme durch Kathederballonfüllung mit steriler 0,9%-iger Kochsalz-Lösung blockiert. Als Zeichen eines erfolgreichen Lumen-Verschlusses wurde der beginnende Dehnungsschmerz

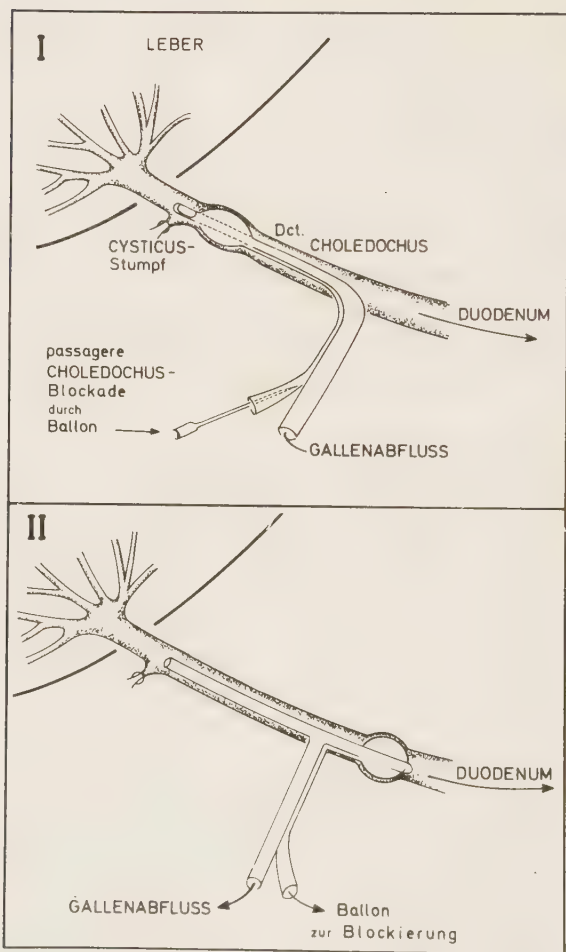


Abb. 1: Skizze von der Lage der benutzten Ableitungssysteme für die Lebergalle. I bei Pat. 4-8, II bei Pat. 3. Bei den Pat. 1 und 2 mit Karzinom-Verschluß genügte eine herkömmliche T-Drainage.

des Gallenganges gewertet. Bei den Untersuchungen der Wirkung enteral gegebenen Taurocholats wurde der entero-hepatische Kreislauf bereits 12 Stunden vor Untersuchungsbeginn unterbrochen.

Lediglich bei Pat. 1 und 2 mit totalem Gallengangsverschluß erschien eine Nüchternperiode von 2 x 15 Min. ausreichend. Eine Irritation des Gallenflusses durch plötzliche Stauung und Gallengangsdehnung war hier nicht zu berücksichtigen.

Bei allen andern Patientinnen wurde 1,5 bis 4 Stunden vor Gabe der Test-Substanz blockiert.

Die Gallensaft-Fraktionen wurden in ständig eiskühlten graduierten Glasgefäßen aufgefangen. Am ersten postoperativen Untersuchungstag einer jeden Patientin bestimmten wir aus einer Blutentnahme vor Gabe der Testsubstanz die Serumaktivitäten bzw. -konzentrationen der GOT, GPT, alkalischen Phosphatase (AP), des Bilirubins und der Elektrolyte Na^+ , K^+ , Cl^- und Ca^{++} . (s.a.Tab.2)

Die untersuchten Enzyme und Bicarbonat in der Galle wurden sofort nach Beendigung der Sammelperioden bestimmt, Bilirubin, Gallensäuren und die übrigen Elektrolyte z.T. später aus Proben, die bei -20°C aufbewahrt waren.

2.3. Im Gallensaft und/oder Serum angewandte Bestimmungsmethoden

2.3.1. Enzyme

a) AP im Gallensaft:

Kinetische Testkombination der Firma Merck (Darmstadt) nach der Methode von Bessey, Lowry, Brock (15) modifiziert nach Rick und Hausamen (90).

Prinzip:

Kontinuierliche photometrische Registrierung der Freisetzung von p-Nitrophenol aus p-Nitrophenylphosphat durch die alkalische Phosphatase bei

405 nm Wellenlänge und 25°C.

Ausführung:

2 ml Puffersubstratlösung ($= 1,5 \times 10^{-2} \text{ M}$ p-Nitrophenylphosphatlösung mit 1,0 M Diäthanolamin-HCL-Puffer pH 9,8; $5 \times 10^{-4} \text{ M}$ MgCl_2). Start mit 0,02 ml Gallensaft, Registrierung von $\Delta \text{E}/\text{Min}$ mit dem Photometer Eppendorf. Überstieg $\Delta \text{E}/\text{Min}$ 0,2, wurde der Gallensaft entsprechend verdünnt. Die Aktivität des Enzyms wurde in mE/ml nach der in der Testkombination angegebenen Formel berechnet. Die direkte Proportionalität zwischen eingesetzter Gallenmenge und $\Delta \text{E}/\text{min}$ im Meßbereich zeigt Abb. 2b.

Auf die von Peterlik (86) empfohlene Fällung mit Methanoläther oder Gelfiltration zur Beseitigung von Hemmeffekten konnte bei dieser starken Verdünnung der Galle verzichtet werden. (76)

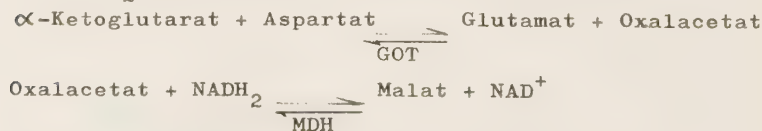
Die Bestimmung der AP im Serum erfolgte mit der Biochemica-Testkombination der Firma Boehringer, Mannheim. Zur Bestimmung in der Galle hat sie sich als unbrauchbar erwiesen. (76)

b) GOT in der Galle:

UV-Testkombination der Firma Merck mit Reaktionsbedingungen nach H.U. Bergmeyer. (14)

Prinzip:

Es wird photometrisch die Konzentrationsabnahme von NADH_2 gemessen bei folgenden Reaktionen:



Ausführung:

2 ml Pufferenzym-Lösung (0,1 M Phosphatpuffer pH 7,6; 0,25 M L-Aspartat; 10 mg LDH/1)

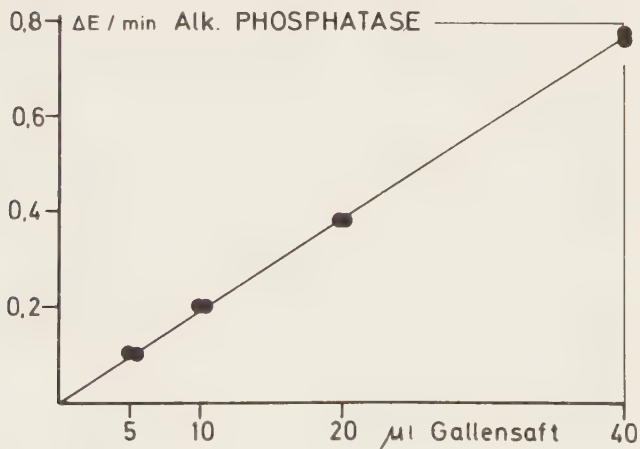
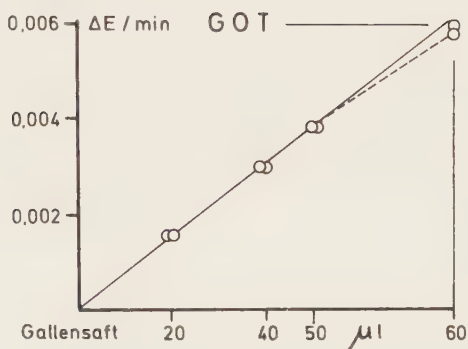


Abb. 2: Lineare Beziehung zwischen eingesetzter Gallenmenge (μl) und Extinktionsänderung $\Delta E/\text{Min.}$ für die GOT (a) und AP (b).

+ 0,05 ml 0,01 M NADH_2

+ 0,05 ml Frischer Gallensaft

+ 0,05 ml 0,5 M Na-Ketoglutarat

Messung mit Photometer Eppendorf bei 366 nm

Wellenlänge und 25°C kontinuierlich mit Schreiber.

Die Berechnung der GOT-Aktivität erfolgte nach folgender Formel:

$$\frac{\Delta E / \text{Min} \times \text{Vol. (ges.) ml}}{\epsilon_{366} \times \text{Schichtdicke (cm)} \times \text{Vol. (Galle) ml}} = \text{Mol/l}$$

Zur Prüfung der Testgenauigkeit s. Abb. 2 a.

Vorausgehende Untersuchungen (76) zeigten keinen hemmenden Einfluß zunehmender Gallenmengen auf die Aktivität reiner GOT. Daher wurde auf die von Lorentz (77) empfohlene Filtration durch Selecta-Kohlefilter verzichtet.

Die Bestimmung der GOT im Serum erfolgte mit der Biochemica-Testkombination von Boehringer, Mannheim.

2.3.2 Bilirubin in Galle und Serum:

Die Bilirubin-Bestimmung erfolgte nach der von Jendrassik und Mitarbeiter (59) angegebenen Methode im Hauptlabor der Medizinischen Universitätsklinik, Marburg/Lahn.

2.3.3. Elektrolyte

a) Bicarbonat

Bicarbonat wurde titrimetrisch nach der von Hodes (54) angegebenen Methode bestimmt.

Prinzip:

Durch HCL wird aus Bicarbonat Kohlensäure und hieraus anschließend CO_2 freigesetzt. Dabei wird eine äquivalente Menge H^+ -Ionen verbraucht. Die unverbrauchte HCL wird durch Rücktitration mit NaOH bestimmt.

Ausführung:

1 ml frischer Gallensaft, 10 ml CO_2 -freies aqua-

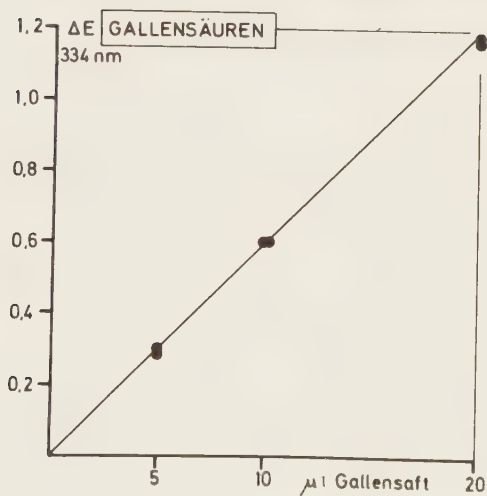
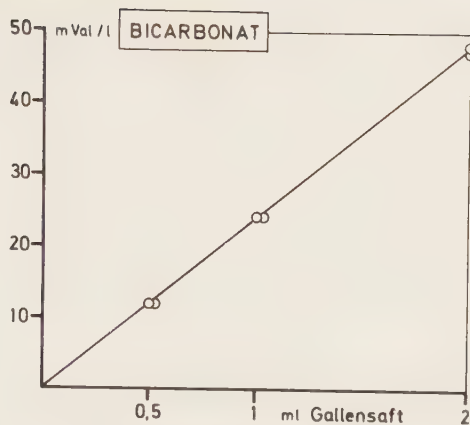


Abb. 2c: Lineare Beziehung zwischen eingesetztem Gallensaft-Volumen (ml) und Bicarbonat-konzentration (mVal/l)

d: Lineare Beziehung zwischen eingesetztem Gallensaft-Volumen (μl) und Ausmaß der Extinction ΔE bei 334 nm zur Bestimmung der Gallensäuren.

bidest. (30 Min gekocht und in einer Flasche mit Gärröhrchen aufbewahrt, das mit CaCl_2 gefüllt ist) und 1 ml 0,1 M CO_2 -freie HCL werden mit einigen Tropfen 0,1 M Phenolrot-Lösung 1 Min gut geschüttelt. Die Rücktitration erfolgt mit 0,1 M CO_2 - freier NaOH, bis der Farbumschlag nach orange für 15 Min. bestehen bleibt.

Die Bicarbonat-Konzentration wird in mVal/l nach folgender Überlegung berechnet:

$$(\text{ml vorgelegte HCL} - \text{ml verbrauchte NaOH}) \times 100 = \text{mVal/l Bic.}$$

Zur Prüfung der Testgenauigkeit s. Abb. 2 c

b. Kalium, Natrium und Calcium in Galle und Serum

wurden flammenphotometrisch (Flammenfotometer der Firma Eppendorf, Hamburg) Chlorid mit dem Chloro-Counter (Abschnitt 2.4., Nr. 13) bestimmt:

Die Titration erfolgt dabei coulometrisch durch Silberionen, welche durch einen konstanten Gleichstrom elektrochemisch aus einer Silberelektrode ausgeschieden werden. Die Beendigung der Titration erfolgt ampèremetrisch. Ein vorher geeichtes Zählwerk mißt die Zeit, welche der Strom braucht, um das vorhandene Chlor zu AgCl zu binden.

2.3.4. Gallensäuren (gesamt)

Die Bestimmung der Gallensäurenkonzentration wurde nach den Angaben von Hurlock und Tallalay (57), modifiziert nach Iwata und Yamasaki (58) durchgeführt.

Prinzip:

Durch die Beta-Hydroxy-Steroid-Dehydrogenase (HSD) werden mit Hilfe des NAD^+ die Hydroxy-Gruppen in 3α - 3β - und 17β -Stellung bei Steroidderivaten oxidiert. Die fortschreitende Reduktion des NAD^+

wird photometrisch verfolgt. Da bei den Gallensäuren die Hydroxy-Gruppe an C3 eine α -Stellung innehat, entspricht die Menge des reduzierten NADH der im Testansatz vorhandenen Gallensäuremenge.

Ausführung:

0,5 ml Pyrophosphat-Puffer pH 9,6

(150 mM $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$ + 100 mM Semicarbacid + 40 mM Glycin ad 100 ml aqua bidest).

0,4 ml Hydrazin-Hydrat pH 9,6

(5 ml Hydrazin-Hydrat + 20 ml eisgekühltes aqua bidest. + langsame Zugabe von 1,5 ml 2n H_2SO_4 ad 100 ml aqua bidest).

0,02 ml 50 mM Nicotinsäure-adenin-dinucleotid (NAD^+)

0,01 ml Gallensaft (eventuell verdünnt)

Start:

10-20 μl HSD (ca. 400 mg HSD- Rohextrakt in 3 ml eisgekühltes aqua bidest geben, 4 x 30 Min mit dem Ultra-Turrax (Firma Janke und Kunkel KG, Stauffen i. Br.) zerkleinern, 20 Min bei 17000 Umdrehungen/Min zentrifugieren. Die klare Enzymlösung wurde zum Test benutzt). Die Extinktionsänderung ΔE wurde zum Test bei 334 nm Wellenlänge unter Verwendung einer Spalt-Glasküvette (Schichtdicke $d = 1$ cm) mit Photometer Eppendorf gemessen. Unter Berücksichtigung des Extinktionskoeffizienten ϵ (bei 334 nm = 6,1) ergibt sich für die Gallensäurenkonzentration:

$$\frac{\Delta E \times \text{Gesamtvolumen (ml) in der Küvette}}{\epsilon_{334} \times d \text{ (cm)} \times \text{eingesetztes Galle-Vol. (ml)}} = \mu\text{Mol/ml}$$

Zur Prüfung der Testgenauigkeit wurden 20 μl einer 1 mM Taurocholat-Lösung (Einwaage nach 24-stündiger Exsiccator-Vorbehandlung mit der Mikrowaage) eingesetzt und 0,998 und 1,0 $\mu\text{M/ml}$ gemessen.

Eine direkte Proportionalität zwischen eingesetzter Gallensaftmenge und ΔE zeigt Abb. 2d.

2.4. Materialien

1. Sekretin.....a)Boots Pure Drug CO. LTD.,
Nottingham/England
.....b)Reines natürliches Sekretin
GIH Research Unit,
Karolinska Institutet
Stockholm/Schweden
2. Decholin^R = Na⁺-Dehydrocholat: Casella-Riedel Pharma
GmbH., Frankfurt/Main
3. Na⁺-Taurocholat..... Schuchardt, München
4. Pentagastrin..... E. Merck, Darmstadt
5. AN 500/K..... Versuchspräparat der
Chemischen Werke Albert,
Wiesbaden-Biebrich
6. LM 95 Cantabiline..... Versuchspräparat der
Oberval Lipha, Lyon
7. Merkotest^R, Kinetischer Test
Alkalische Phosphatase..... E. Merck AG, Darmstadt
8. Merkotest^R, UV-Test
Glutamat-Oxalacetat-Transami-
nase..... E. Merck AG, Darmstadt
9. Biochemica-Testkombination
Alkalische Phosphatase, Farb-
Test.....
Biochemica-Testkombination
GOT- UV-Test..... L.F. Boehringer u. Söhne,
GmbH. Mannheim
10. Hydroxy-Steroid-Dehydroge- v. Worthington Biochem.
nase (E.C. 1.1.1.51)..... Corporation, Freehold
New Jersey/USA
11. T-Drainage $\phi = 3,5$ mm
12. Dauerinfusionsgerät
"Perfusor"..... B. Braun, Melsungen
13. Marius-Chlor-o-Counter..... P.J. Kipp & Zonen, GmbH.
Bergisch-Gladbach

Alle weiteren Chemikalien waren "p.a." oder "reinst"
Präparate der Firma E. Merck AG, Darmstadt oder der
Firma Riedel-de-Haen AG, Seelze.

Signifikanzberechnung:

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Tischcomputer der Firma Olivetti, Frankfurt/Main und den wissenschaftlichen Tabellen "Documenta Geigy", 6. Auflage 1960 der Firma J.R. Geigy AG, Basel.

3. Ergebnisse

3.1. Nüchternwerte im Vergleich der drei Patientengruppen (Tab.3)

a. Volumen

In der Patientengruppe ohne praeoperative Cholestasezeichen (5-7) lag die Nüchternausscheidung bei 14 Untersuchungen im Durchschnitt bei $0,22 \pm 0,06$ ml/Min. Patienten mit Ikterus (1-4) schieden in 9 Untersuchungen durchschnittlich $0,47 \pm 0,2$ ml/Min, mit Zirrhose (8)* in 2 Untersuchungen $0,49 \pm 0,04$ ml/Min aus (Tab.3). Das bedeutet eine etwa doppelte Nüchternausscheidung bei Cholestase und Zirrhose gegenüber der Normalgruppe.

b. Enzyme

Die Aktivität der G O T in der Nüchterngalle liegt bei Patienten mit Cholestase um 50%, die Gesamtausscheidung um ungefähr das 3-fache höher als bei Normalpatienten. Eine Korrelation zwischen den Aktivitäten im Serum und Gallensaft konnte nicht festgestellt werden (Tab. 3 und 4).

Die alkalische P h o s p h a t a s e (AP) in der Galle zeigte ein besonderes Verhalten: Sie stieg bis zum 5. postoperativen Tag und fiel anschließend wieder ab (Tab.5). Die Werte in der Galle korrelieren dabei nicht mit den Serumwerten (Tab. 4):

* Im folgenden werden die bei der Patientin mit Leberzirrhose gefundenen Werte als eigene Gruppe geführt, obgleich dies von der Anzahl der Untersuchungen her nicht gerechtfertigt ist. Weitergehende Untersuchungen an Zirrhotikern nach Abschluß der Arbeit ergaben jedoch übereinstimmende Ergebnisse (17).

Tabelle 3 Nüchternausscheidung im Gallensaft bei Patienten mit und ohne Cholestase und mit Leberzirrhose. Angabe der Mittelwerte und ihrer Standartabweichung.
n = Zahl der Untersuchungen.

Pat.- gruppe	Volumen	GOT		Gallensäuren		Bilirubin	
		a) mE/ml	b) mE/Min	/uMol/ml	/uMol/Min	mg %	/ug/Min
ohne präop. Cholestase n = 14	0,22 $\pm$ 0,6	a) 10 $\pm$ 6	b) 2,2 $\pm$ 1,8	23 $\pm$ 15	5,8 $\pm$ 6	72 $\pm$ 48	110 $\pm$ 54
mit präop. Cholestase n = 8	0,49 $\pm$ 0,2	a) 14 $\pm$ 5	b) 7,9 $\pm$ 4,6*	2,3 $\pm$ 0,8	1,4 $\pm$ 0,8*	25 $\pm$ 14*	144 $\pm$ 60
mit Leber- zirrhose n = 2	0,46 $\pm$ 0,04	a) 11,5 $\pm$ 1,5	b) 5,4 $\pm$ 1,2	3,9 $\pm$ 0,5	1,6 $\pm$ 0,3	34 $\pm$ 4	156 $\pm$ 28
Calcium Bicarbonat Chlorid Natrium Kalium							
a) _____		mVal/l					
b) _____		uVal/Min					
ohne präop. Cholestase	a) 3,1 $\pm$ 0,7 b) 0,6 $\pm$ 0,2	24 $\pm$ 4 5 $\pm$ 1	03 $\pm$ 8 23 $\pm$ 2	146 $\pm$ 7 -	4,3 $\pm$ 0,3 -		
mit präop. Cholestase	a) 2,7 $\pm$ 0,8 b) 1,1 $\pm$ 0,4*	17 $\pm$ 4 9 $\pm$ 4*	11 $\pm$ 11 55 $\pm$ 6*	164 $\pm$ 33 -	5,0 $\pm$ 1,5 -		
mit Leber- zirrhose	a) 3,0 $\pm$ 0,8 b) 1,4 $\pm$ 0,3	20 $\pm$ 1 10 $\pm$ 0,5	17 $\pm$ 1,5 54 $\pm$ 1	- -	- -		

* Statistische Signifikanz im Vergleich zur Gruppe ohne Cholestase:
p < 0,0005 für GOT, Calcium, Bicarbonat und Chlorid
p < 0,0025 für Gallensäuren
p < 0,025 für Bilirubin

Die höchsten Nüchternwerte wurden bei Patienten mit normaler Serumphosphatase gefunden (2700 mE/ml bei Pat. 6 am 5. postoperativen Tag). Bei Pat. 7 fanden sich am ersten postoperativen Tag keine meßbare Aktivität, am 7. Tag jedoch 630 mE/ml (Tab.5).

c. Gallensäuren

Bei der G a l l e n s ä u r e n - Ausscheidung

(Tab.3) trat ein deutlicher Unterschied zwischen den Patientengruppen zu Tage: In der Cholestase-Gruppe mit der höheren Volumenausscheidung wurden Gallensäuren-Konzentrationen von durchschnittlich $2,3 \mu\text{Mol/ml}$ ($0,9 - 17$) gemessen, wobei die Werte über 4 nur bei Pat. 4 mit leichter Cholestase gemessen wurde. Die Gesamtausscheidung lag im Durchschnitt bei $1,4 \mu\text{Mol/Min.}$ Bei Lebergesunden waren $23 \mu\text{Mol/ml} \pm 15$ und $5,8 \pm 6 \mu\text{Mol/Min}$ gemessen worden.

Bei zweifacher Messung bei der einen Patientin mit Leberzirrhose lagen die entsprechenden Werte ebenfalls niedrig: $3,9 \pm 0,5 \mu\text{Mol/ml}$ und $1,6 \pm 0,3 \mu\text{Mol/Min.}$

d. Elektrolyte

Während die Konzentrationen von N a t r i u m und K a l i u m im Wesentlichen mit dem Serum-Normalbereich übereinstimmten, kamen in der Nüchtern-galle bei der Cholestasegruppe Einzelwerte bis 200 mVal/l Natrium und $9,9 \text{ mVal/l}$ Kalium vor, Werte, die nur bei Taurocholatabgabe überschritten wurden.

Auch die C h l o r i d - Konzentration lag durchschnittlich etwas höher bei Patienten mit Cholestase (Einzelwerte bis 134 mVal/l) und der Zirrhose-Patientin als bei anikterischen Patienten (Tab.3).

B i c a r b o n a t- und C a l c i u m- Konzentrationen verhielten sich entgegengesetzt zu den übrigen Elektrolyten: Sie waren im Nüchternsekret der Cholestase-Gruppe etwas weniger konzentriert, in der Gesamtausscheidung jedoch deutlich höher als bei Normal-Patienten (Tab.3).

e. Bilirubin

Die B i l i r u b i n-Konzentration in der Nüchtern-galle zeigte weitgestreute Werte von 6 - 225 mg%, im Mittel bei Cholestase 25, in der Normalgruppe 72 und bei Zirrhose 34 mg%. Dabei fand sich eine im Durchschnitt höhere Gesamtausscheidung bei Cholestase und Leberzirrhose gegenüber der Normal-Gruppe (Tab.3).

Tabelle 4 Vergleich der Enzym-und Bilirubin-Nüchternwerte im Gallensaft und Serum am ersten Untersuchungstag.

Pat.	GOT	mE/ml	AP	mE/ml	Bilirubin mg%	
	Serum	Galle		Galle	Serum	Galle
1	12	19	78	250	9	50
2	75	9	67	100	5,5	5
3	35	16	135	200	5,8	15
4	74	23	46	1500	0,4	90
5	10	7	27	100	0,8	24
6	7	11	33	765	0,7	210
7	19	2	24	0	1,6	50
8	18	12	16	250	2,4	30

Tabelle 5 Postoperatives Verhalten der Aktivität der alkalischen Phosphatase (mE/ml) in der Lebergalle im Nüchternzustand. Überschlagsmäßiger Mittelwert.

Tage post Op.	Pat.	1	2	3	4	5	6	7	8
1.		-	-	-	-	-	-	0	-
2.		250	-	-	-	400	-	40	250
3.		-	-	200	1500	1400	700	-	-
4.		430	-	-	-	-	-	-	-
5.		-	-	500	550	1900	650	-	490
6.		-	-	-	680	2700	-	500	-
7.		-	-	-	-	2100	1750	630	-
8.		-	-	-	-	1100	1100	-	-
9.		-	-	600	-	-	-	-	-
14.		-	-	300	-	-	-	-	-
15.		-	100	-	-	-	-	-	-

3.2. Beeinflussung des Gallenflusses durch intravenöse Sekretin-Infusion in steigender Dosierung.

a. Das Gallensaft -V o l u m e n reagiert deutlich und reproduzierbar (Abb.3) auf Sekretin-Gabe. Die Stimulation der Gallensaftausscheidung ist bei den Patientengruppen unterschiedlich. Abb. 4 zeigt dies für eine submaximale Dosis von 1 E/kg x Std. Eine Dosissteigerung führt zu stufenförmigem Anstieg der Volumenausscheidung (Abb.3,5,8). Eine Plateau-Bildung bei gleichmäßig infundiertem Sekretin ist nach 45 Min erreicht. Da die Steigerung des Volumens nicht proportional der Erhöhung der Sekretin-Dosis ist, verläuft die Ausscheidungskurve annähernd assymptotisch: Eine Verdopplung der Dosis von 4 auf 8 E/kg x Std. ergibt keinen (Abb. 4 Pat.5) oder nur einen vergleichsweise geringen Volumen-Zuwachs (Abb. 3 Pat. 2). In Tabelle 6 sind die Gallenflußraten unter maximaler Stimulierung bei den drei Patientengruppen zusammengestellt: Bei der Normalgruppe erfolgt der Anstieg der Volumenausscheidung um das 2,5-fache, bei Cholestase um das 5-fache und bei Leberzirrhose um das 9-fache der Nüchternwerte (bei jeweils 4-8 E/kg x Std. Sekretin).

Tabelle 6 Unterschiedliche Volumen-Stimulation durch Sekretin in maximaler Dosierung bei den drei Patientengruppen.

	<u>Nüchtern</u>	<u>Maximal</u>	<u>n</u>	<u>Steigerung</u>
Normalgruppe	0,19±0,6	0,51±0,13	9	2,5-fach
Cholestase	*0,52±0,3	2,44±0,7*	13	5 -fach
Zirrhose-Pat.	0,43±0,03	3,82±0,1	3	9 -fach

n= Zahl der Fraktionen, die zur Berechnung des Mittelwertes herangezogen wurden.

* Statistische Signifikanz im Vergleich zur Normalgruppe:

Nüchtern: $p < 0,005$

Maximal : $p < 0,0005$

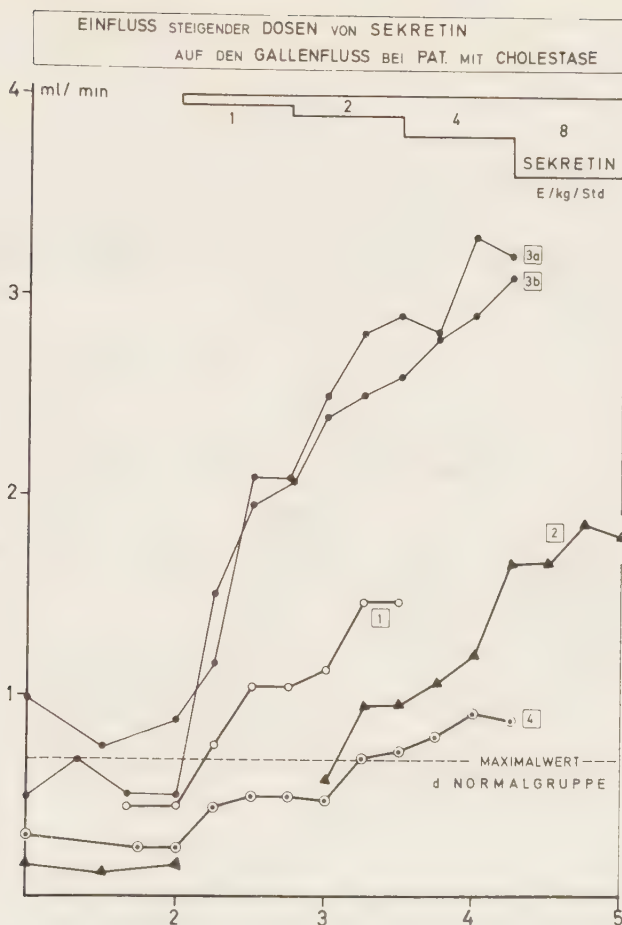


Abb. 3: Stärkere Wirkung von Sekretin auf den Gallenfluß bei Patienten mit präoperativer Cholestase (1-4) gegenüber der Normalgruppe (Maximalwert ist eingezeichnet). Beitrag zur Frage der Maximaldosis bei Pat. 2 mit Erhöhung der Dosis auf 8 E/kgx Std. Sekretin.

EFFEKT VON SEKRETIN AUF DIE GALLE - PRODUKTION

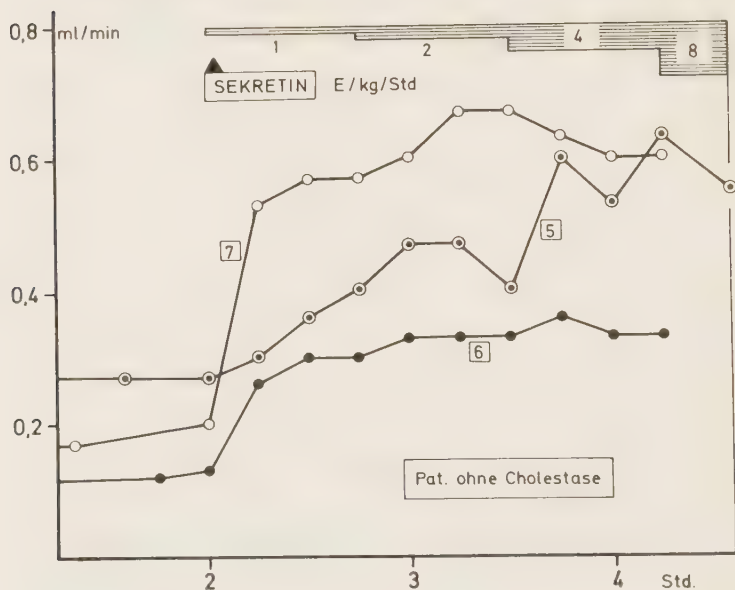


Abb. 4: Einfluß steigender Dosen Sekretin auf den Gallenfluß bei Pat. ohne präoperative Cholestase (5-7). Beitrag zur Frage der Maximaldosis bei Pat. 5.

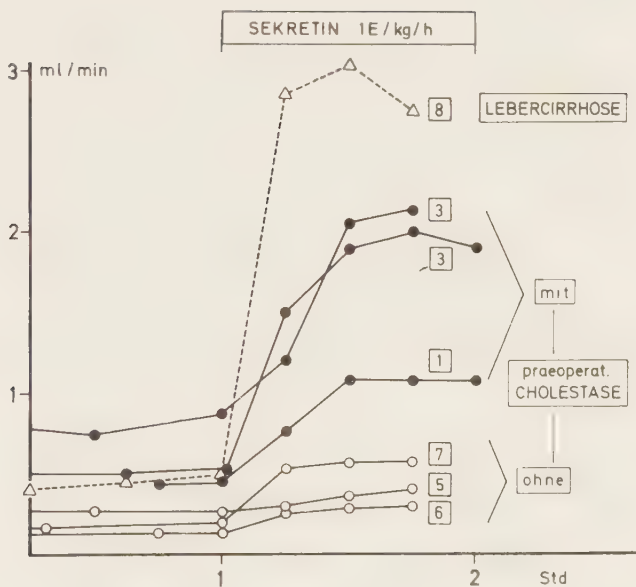


Abb. 5: Vergleich der Geschwindigkeit und des Ausmaßes im Anstieg des Gallenflusses nach 1 E/kg Std. Sekretin bei den drei Pat.-Gruppen (Pat. 1, 3, 5-7, 8).

b. Die Gallensäuren-Gesamtausscheidung wird unter dem Einfluß des verwendeten Sekretins bei allen drei Patientengruppen etwa verdoppelt (7). Dabei ist zu berücksichtigen, daß in dem Sekretinpräparat (Boots pure Drug) pro Einheit eine Gallensäurenmenge von 4 μ Mol nachgewiesen werden konnte. Bei Benutzung des hochgereinigten Jorpes-Sekretins erfolgte bei Pat. 7 kein deutlicher Anstieg der Gallensäuren-Gesamtausscheidung. Entsprechendes gilt für die Versuche bei den Patienten 4 und 5 nach Vorgabe von Pentagastrin.

Tabelle 7 Verhalten der Gesamtausscheidung an Gallensäuren in μ Mol/Min unter dem Einfluß verschiedener Sekretin-Arten
* Zusätzliche Zufuhr von Pentagastrin.

Patient	Nüchtern-Perioden		Maximale Stimulation		
Boots-Sekretin					
I.	1,5	1,6	2,6	2,9	2,4
II.	0,22	0,19	0,85	0,95	1,3
III./1	0,7	0,7	1,5	1,4	1,6
IV.	3,2	2,8	7,0	7,4	7,5
V.	1,2	1,3	1,8	1,9	2,2
VI.	1,5	1,6	6,1	4,5	5,1
III/2	1,0	0,7	2,4	2,0	2,3
VIII.	1,3	1,8	3,5	3,5	3,0
Research-Sekretin					
VII.	0,9	1,3	1,9	1,7	1,7
IV.*	6,3	6,1	6,8	7,4	6,2
V.*	22,0	17,0	18,0	18,0	-

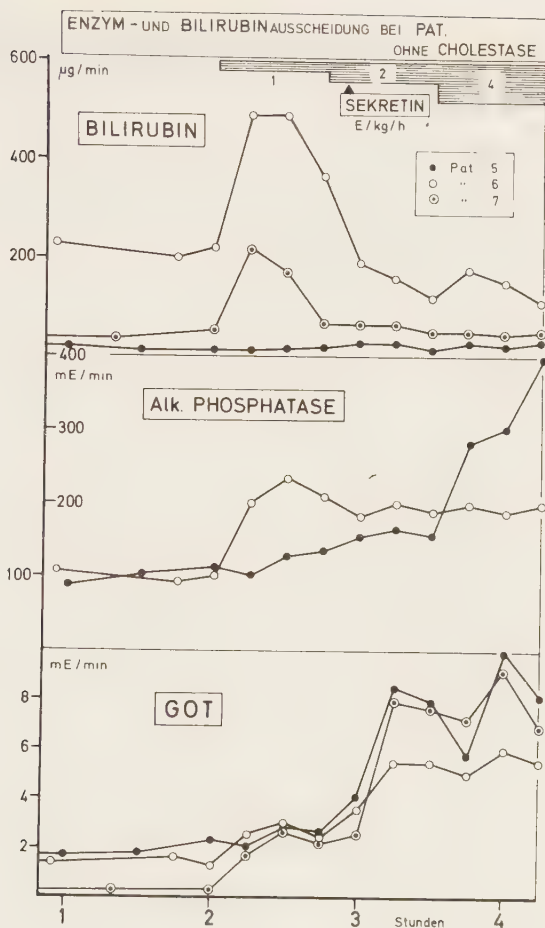


Abb. 6: Verhalten der Bilirubin- und Enzymauscheidung in der Galle unter steigender Dosierung von Sekretin bei Patienten ohne präoperative Cholestase.

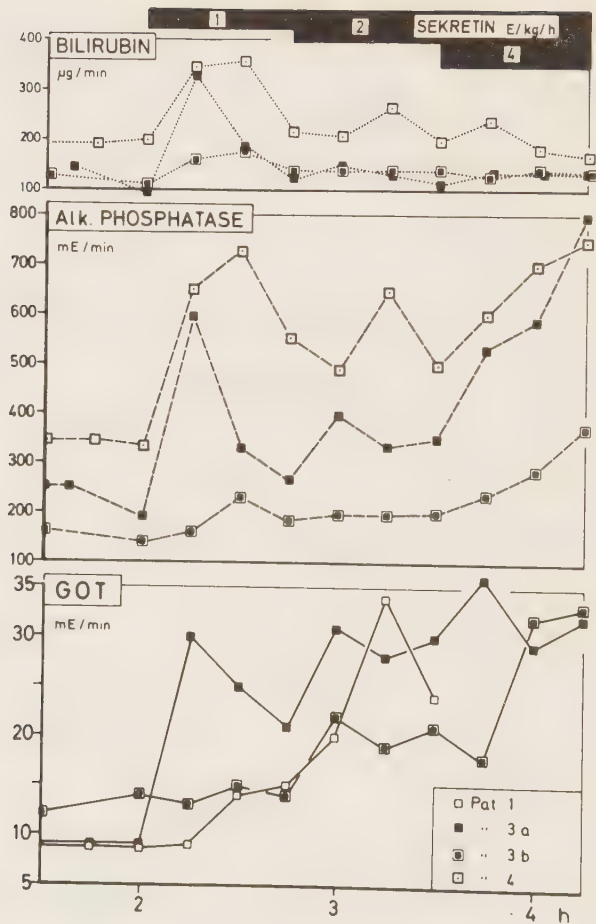


Abb. 7: Verhalten der Bilirubin- und Enzym-
 ausscheidung im Gallensaft unter
 steigender Dosierung von Sekretin bei
 Pat. mit präoperativer Cholestase.

c. Enzyme

Der Gallensaft wird unter Sekretineinfluß enzymreicher. Der bei den meisten Versuchsreihen beobachtete Gipfel der GOT und A P in den ersten drei Fraktionen wurde als Auswasch-Effekt gedeutet (Abb.6 und 7). In allen Fällen lagen die schließlich maximal ausgeschiedenen Enzym-Mengen z.T. erheblich über den Nüchternwerten. Patient 2 wurde in Abb. 7 aus graphischen Gründen nicht aufgetragen. Bei ihr stieg die AP von 16 auf 100 mE/Min, die GOT von 1,5 auf Werte um 12 mE/Min. In Abb. 6 konnte die AP von Patient 7 nicht erscheinen, da keine Aktivität meßbar war (siehe auch Abschnitt III, 1b und Tab. 5). Bei Leberzirrhose konnte kein Anstieg der Enzym-Ausscheidung beobachtet werden. d. Auf die Ausscheidung von B i l i r u b i n hat Sekretin keinen Einfluß. Wir beobachteten stets nur einen reinen Verdünnungseffekt, d.h. bei fallender Konzentration blieb die Gesamtausscheidung gleich. Auch hier dauerte der anfängliche Auswasch-Effekt der vor Stimulation im sog. Totraum vorhandenen Galle höchstens 45 Min (Abb.6,7 und 8).

Signifikanzberechnung für das Verhalten der Bilirubin-Gesamtausscheidung ($\mu\text{g}/\text{Min}$) unter Sekretineinfluß bei Patienten mit und ohne Cholestase:

	Nüchtern	4 E/kgxStd.	p<
Pat. mit Cholestase	152 ⁺ 58	158 ⁺ 47	0,35
Pat. ohne Cholestase	147 ⁺ 100	114 ⁺ 59	0,2

e. Die ein- und zweiwertigen K a t i o n e n verhalten sich unterschiedlich bei Sekretingabe. Während die Konzentrationen von Kalium (Abb. 9)

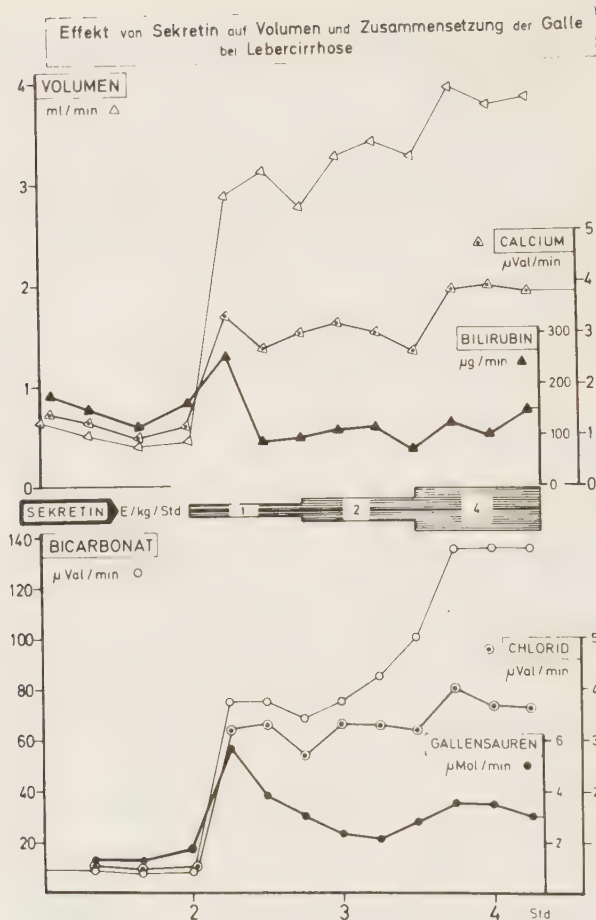


Abb. 8 a: Einfluß von Sekretin auf die Gesamtausscheidung von Bilirubin, Calcium und den Gallenfluß bei Leberzirrhose. (Pat. 8)

8 b: Anionen-Gesamtausscheidung in der Galle der Patientin mit Leberzirrhose (8) bei Sekretin-Infusion in steigender Dosierung.

Effekt von Sekretin auf die Kationenkonzentration in der Galle

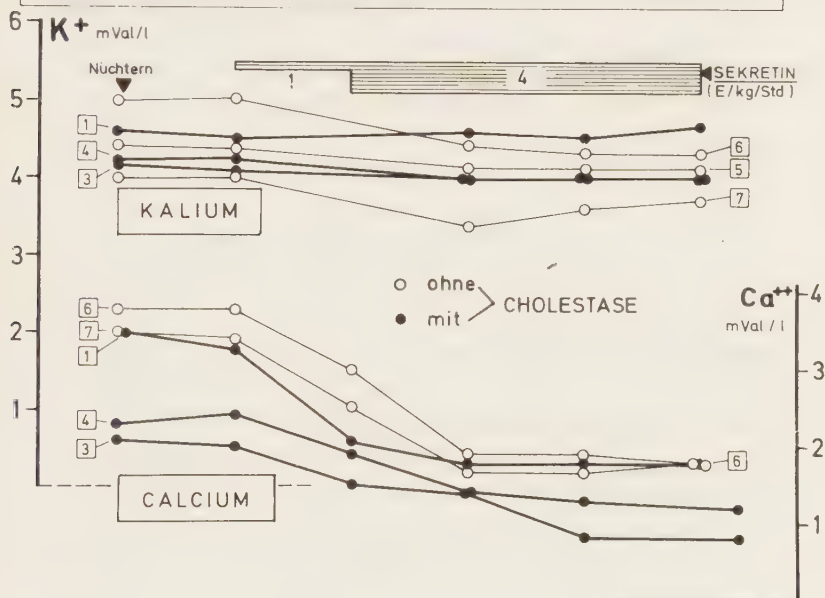


Abb. 9: Vergleich der Unterschiede in der Kationen-Konzentration: Nüchtern- und Maximalwerte (bei 4 E/kg x Std. Sekretin) für Kalium und Calcium bei Patienten mit und ohne prä-operativer Cholestase.

Effekt von Sekretin auf die Ca^{++} -ausscheidung in der Galle

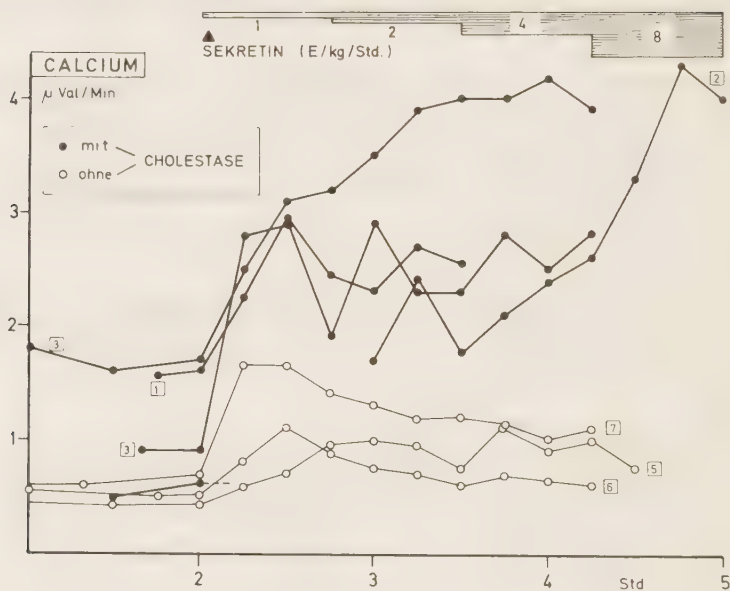


Abb. 10: Verhalten der Calcium-Gesamtausscheidung unter steigenden Dosen von Sekretin bei Patienten mit und ohne präoperativer Cholestase.

und Natrium ungefähr gleichbleiben, geht der Calcium-Gehalt der Galle zurück (Abb.9)

Wie Abb. 10 zeigt, ist die Gesamtausscheidung an Calcium-Ionen höher bei Patienten mit Cholestase als bei Normal-Patienten. Auch bei Zirrhose (Abb.8) wirkt Sekretin auf die Calcium-Ausscheidung stärker stimulierend (zum Vergleich des Ausmaßes sind Gallensaft-Volumen und Bilirubin-Gesamtausscheidung miteingezeichnet).

f. Von den A n i o n e n wurde außer den Gallensäuren Chlorid und Bicarbonat erfaßt. Der Gallensaft unter Sekretineinfluß wird reicher an Bicarbonat und ärmer an Chlorid bei Pat. mit Cholestase (Abb.11). Dagegen verhalten sich diese Ionen umgekehrt bei Normal-Patienten. Es handelt sich dabei um Konzentrationsverschiebungen von etwa 10_20 mVal/l. Dabei besteht eine enge Korrelation in der Gesamtausscheidung von Chlorid und Bicarbonat (Korrelations-Koeffizient $r = 0,98$, Abb. 12). Aus Abb. 8 ist zu ersehen, daß auch bei Leberzirrhose die Gesamtausscheidung von Bicarbonat und Chlorid deutlich ansteigt. Dabei geht einer Zunahme des Bicarbonat-Gehaltes eine Abnahme des Chlorid-Gehaltes parallel.

3.3. Die Wirkung von Sekretin bei konstanter Infusion mit Dehydrocholat (Decholin^R) auf den Gallenfluß.

a. Volumen

Der Zuwachs an V o l u m e n nach Dehydrocholat beeinflußt nicht die choleretische Wirkung des Sekretins. In Abb. 13 ist bei je einem Patienten

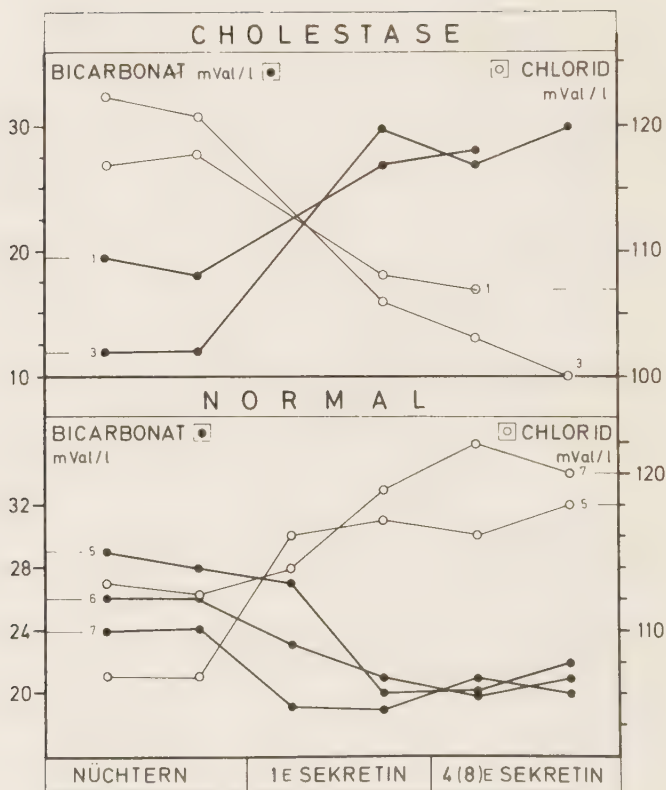


Abb. 11: Reziprokes Verhalten der Konzentrationen von Chlorid und Bicarbonat in der Galle nach Sekretin in entgegengesetzter Weise bei Patienten mit und ohne praeoperativer Cholestase.

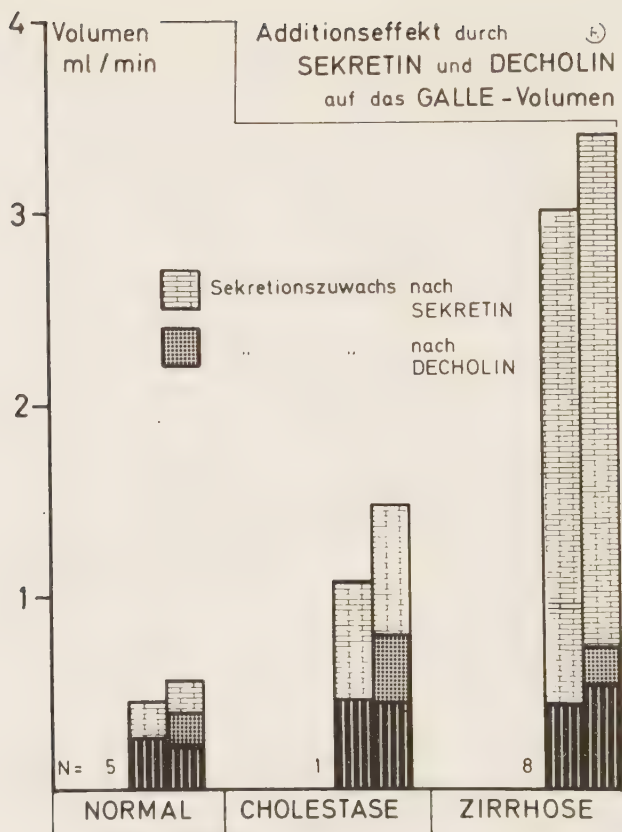


Abb. 13: Additives Verhalten des Gallenflusses bei gleichzeitiger Gabe von Decholin und Sekretin (rechte Säule) bei allen drei Patientengruppen (N=Ziffer der Patientin). Zum Vergleich der Effekt von Sekretin ohne Decholin-Basisinfusion (linke Säule). Es wurde jeweils der Mittelwert der Fraktionen während der Gabe gleicher Dosen Sekretin aufgetragen (bei Pat. 5 4 E/kg x Std., bei Pat. 1 und 8 je 2 E/kg x Std.). Vergleich im Ausmaß des choleretischen Effektes von Decholin gegenüber Sekretin bei den drei Pat.-Gruppen.

der drei Gruppen die Sekretionssteigerung durch Sekretin allein (linke Säule) und während einer konstanten intravenösen Dehydrocholatgabe (rechte Säule) dargestellt: Die Säulen für den Zuwachs durch Sekretin sind rechts und links gleich. Das bedeutet einen reinen additiven Effekt von Dehydrocholat und Sekretin.

b. Die übrigen Parameter zeigen kein anderes Verhalten gegenüber Sekretin, wenn Dehydrocholat als Basis-Infusion gegeben wird.

3.4. Die Beeinflussung der Gallensaftausscheidung und -zusammensetzung durch intravenöse Zufuhr von Dehydrocholat (Decholin).

a. Volumen

Die Steigerung des Gallenflusses bei den verwendeten Dosen von Dehydrocholat (1,2 und 2,4 g/Std.) bewegt sich zwischen 0,1 und 0,3 ml/Min (Abb. 13-16 und Tab.8). Der Volumenanstieg eilt dabei dem Anstieg der Gallensäurenausscheidung voraus.

Tabelle 8 Zunahme des Gallenflusses unter Dehydrocholat-Dauerinfusion.

* Fraktion mit der höchsten Gallensäurenausscheidung.

Pat.	Nüchtern	ml/Min	1,2 g	Decholin/Std.	2,4 g/Std.			
1	0,44	0,44	0,5	0,8	0,73*	-	-	-
3a	0,73	0,73	0,66	0,83	0,66	0,83	0,83*	-
3b	0,47	0,47	0,77	0,7	0,6*	-	-	-
5	0,22	0,22	0,22	0,37	0,4	0,43	0,5*	0,4
8	0,43	0,53	-	-	-	0,53	0,8*	0,73

b. Gallensäuren

Die enzymatisch erfaßte Gallensäuren-Konzentration steigt im Gallensaft nach Dehydrocholat-Gabe bei

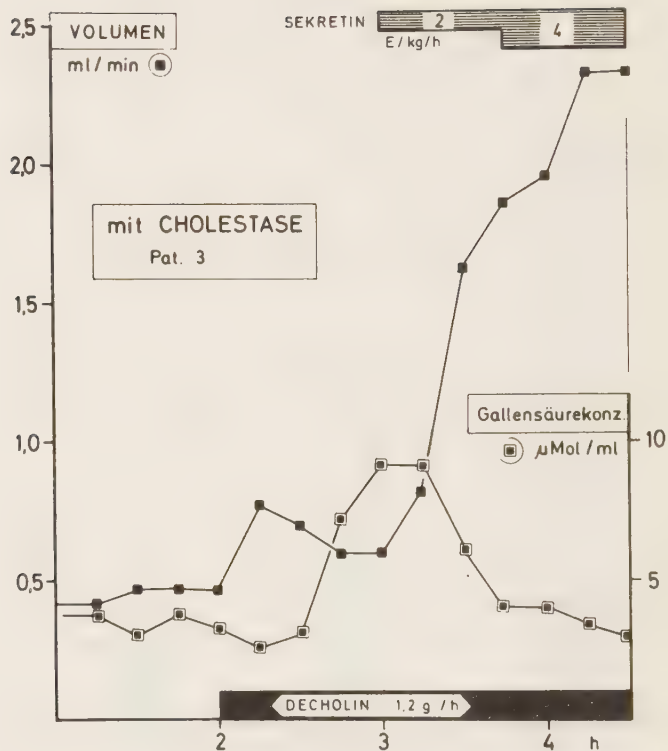


Abb. 14: Effekt einer Sekretininfusion bei Basisinfusion von Dehydrocholat. Vergleich der choleretischen Wirkung.

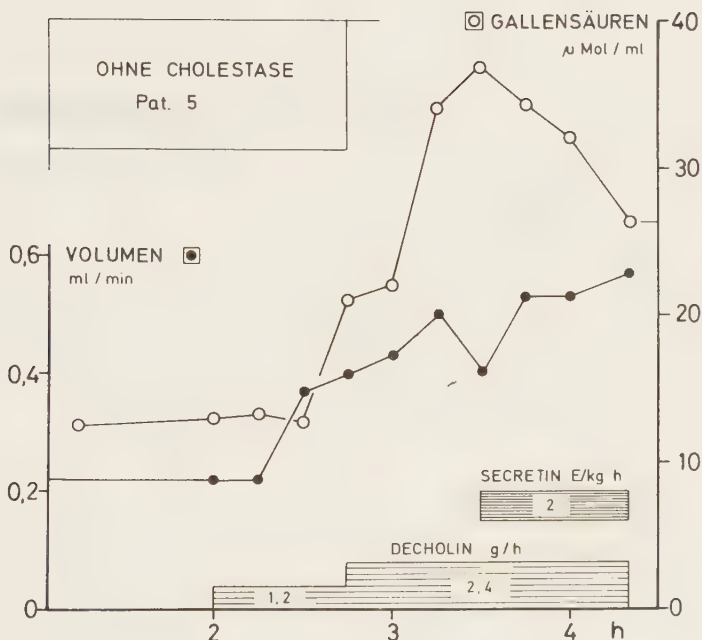


Abb. 15: Choleretische Wirkung von Sekretin bei einer Basisinfusion mit Dehydrocholsäure bei einem Patienten ohne praeoperative Cholestase (Vgl. Abb. 14).

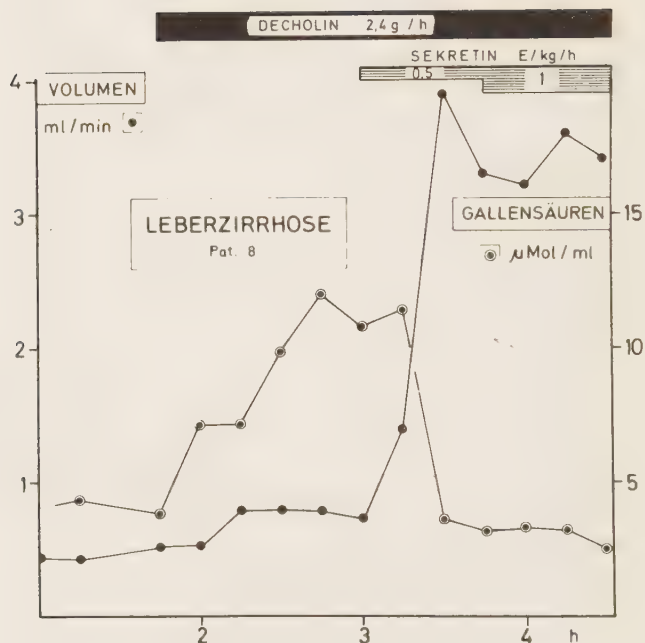


Abb. 16: Deutlicher Unterschied im Ausmaß der Stimulation des Gallenflusses zwischen Decholin und Sekretin bei Patient 8 mit Leberzirrhose. (Vergl. Abb. 14 u. 15)

Cholestase und Zirrhose weniger an als bei Normal-Patienten mit bereits erhöhter Nüchternausscheidung (Abb. 14,15,16). Man erkennt die gleichen Unterschiede wie bei der Nüchternausscheidung im Vergleich der Patientengruppen mit und ohne Cholestase und mit Zirrhose.

c. Bilirubin

Dehydrochololat verursacht eine deutliche Minderung der B i l i r u b i n-Gesamtausscheidung bei allen Patienten-Gruppen. In Abb. 17 sind die Werte von Pat.5 nicht aufgetragen, bei der die Nüchternausscheidung von 140 μ g/Min auf Werte um 30 μ g/Min absank. Eine in den ersten 45 Minuten beobachtete Steigerung bei dieser Patientin kann auf den verhältnismäßig deutlichen Volumenanstieg in Verbindung mit der Totraumwirkung erklärt werden.

d. Enzyme

Die alkalische P h o s p h a t a s e zeigt -wie auch bei intraduodenaler Taurochololat-Gabe- einen deutlichen Gipfel in Abb. 18. Dieser Gipfel erfolgte mit einiger Verzögerung, anders, als oben (3.2.c) für dieses Enzym bei Sekretin-Choleresese beschrieben (Abb. 6 und 7). Allerdings ist bei der letzten Sammelperiode eine Rückkehr zu Nüchternwerten zu verzeichnen.

Die G O T weist diesen Peak nicht auf. Sie wird mit unwesentlichen Schwankungen unbeeinflusst in ihrer Gesamtmenge pro Zeiteinheit ausgeschieden (Abb. 18).

e. Elektrolyte

Von den Elektrolyten zeigt nur C h l o r i d eine feste Beziehung zur Gallensäuren-Ausscheidung, reproduzierbar bei allen Patientengruppen. In Abb. 19

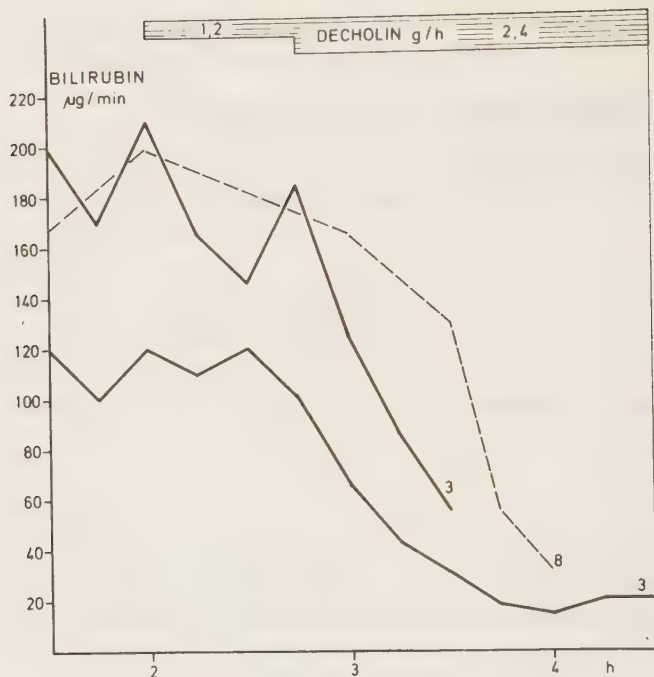


Abb. 17: Deutliche Hemmung der Bilirubin-Ausscheidung durch Dehydrocholsäure am Beispiel von Pat. 3 und 8.

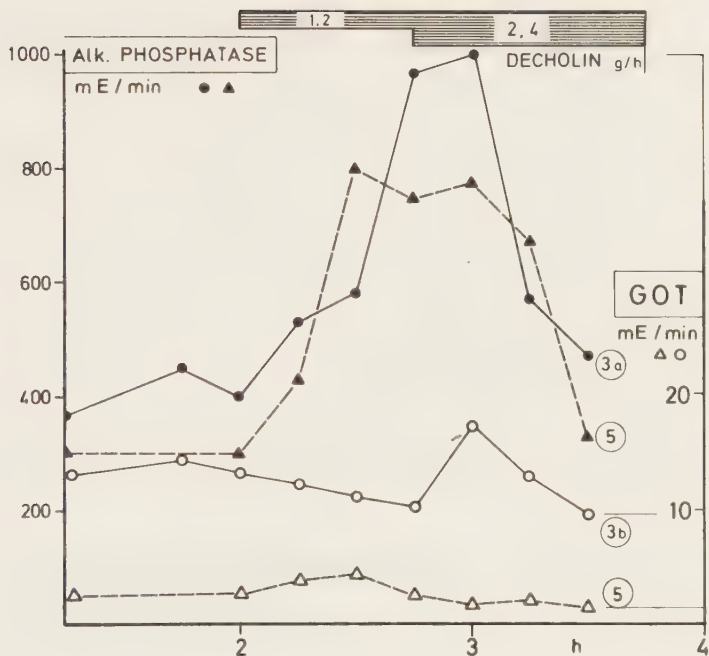


Abb. 18: Anstieg der Ausscheidung der alkalischen Phosphatase nach Decholin im Vergleich zur gleichbleibenden Ausscheidung der GOT bei Patienten mit (3) und ohne Cholestase (5).

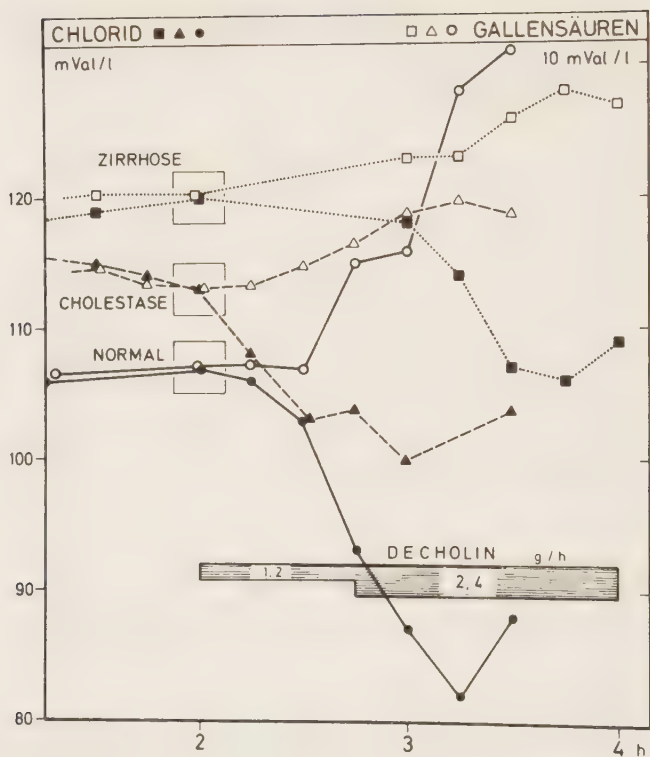


Abb. 19: Umgekehrt proportionales Verhalten der Konzentrationen von Chlorid und Gallensäuren bei Zirrhose (8), Cholestase (3) und Patient ohne Cholestase (5) nach Gabe von Decholin. Chlorid ist in Absolutwerten angegeben, die Änderung der Gallensäurekonzentration im gleichen Maßstab dazu (jeder Teilstrich = 10 mVal/l).

sind die Konzentrationsänderungen dieser Anionen im gleichen Maßstab aufgezeichnet: Dabei ist der Nüchtern-Ausgangswert beider Parameter zusammengelegt und Chlorid in Absolutwerten, die Gallensäuren relativ dazu aufgetragen. Man erkennt deutlich, wie die Gallensäurenkonzentration auf Kosten der Chlorid-Konzentration ansteigt.

Die K a l i u m- und N a t r i u m -Konzentrationen zeigen bei Pat. 1 keine Reaktion, steigen bei Pat. 3 und gehen bei Pat. 5 eher zurück. Die B i c a r b o n a t -Konzentration weist eine Tendenz nach unten auf (2-6 mVal/l). Die C a l c i u m-Konzentration schwankt uncharakteristisch und ohne Parallele zur Gallensäuren-Konzentration. Auch in der Gesamtausscheidung ist keine eindeutige Tendenz erkennbar.

3.5. Einfluß von intraduodener Taurocholat-Gabe auf den Gallenfluß.

Bei drei Patienten ohne Cholestase (5-7) wurde 5 bzw. 10 g Na-Taurocholat in ca. 200 ml Aquabidest. per Magenschlauch gegeben. 15 Stunden vorher wurde durch Blockade des Choledochus der enterohepatische Kreislauf unterbrochen.

a. Abb. 20 zeigt die Erhöhung der G a l l e n s a f t - A u s s c h e i d u n g auf das 2 - 2,5 -fache des Nüchternwertes. Der Gipfel ist innerhalb der ersten Stunde nach der einmaligen Taurocholat-Gabe erreicht. Daß die Volumenauscheidung dosisabhängig ist, veranschaulicht Abb. 21: Hier wurde die Gallensäuren-Dosis bei Pat. 7 von 5 auf 10 g gesteigert, was zu einer entsprechend höheren Gallenflußrate führte. Wie bei intra-

Einfluß von Taurochololat auf den Gallenfluß bei Normalpersonen

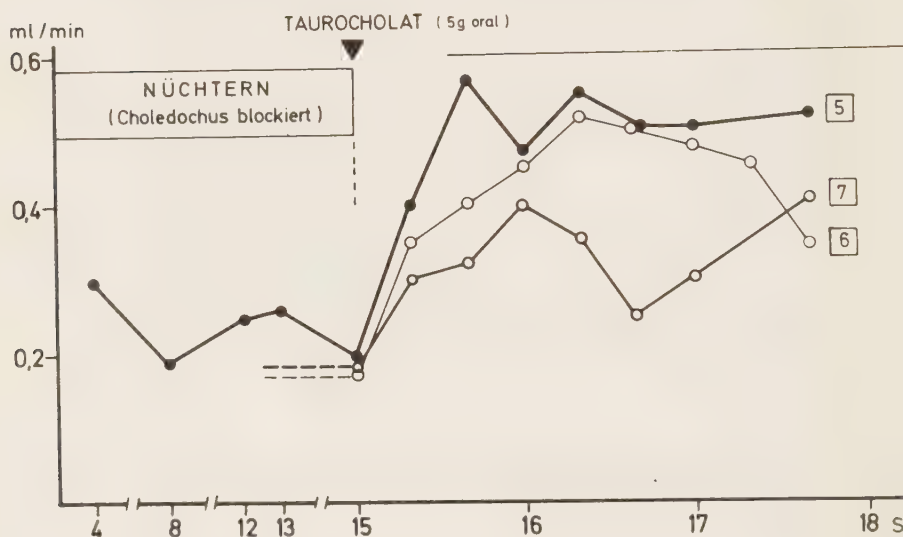


Abb. 20: Steigerung des Gallenflusses durch einmalige intraduodenale Gabe von 5 g Na-Taurochololat bei Patienten ohne Cholestase (5-7). Blockade des Gallengangs jeweils 15 Std. vor Gallensäuren-Gabe (bei Pat. 5 wurde der Gallenfluß in 4-stündigen Sammelperioden dargestellt).

Einfluß verschiedener Dosen von TAUROCHOLAT und SEKRETIN
auf den GALLENfluß

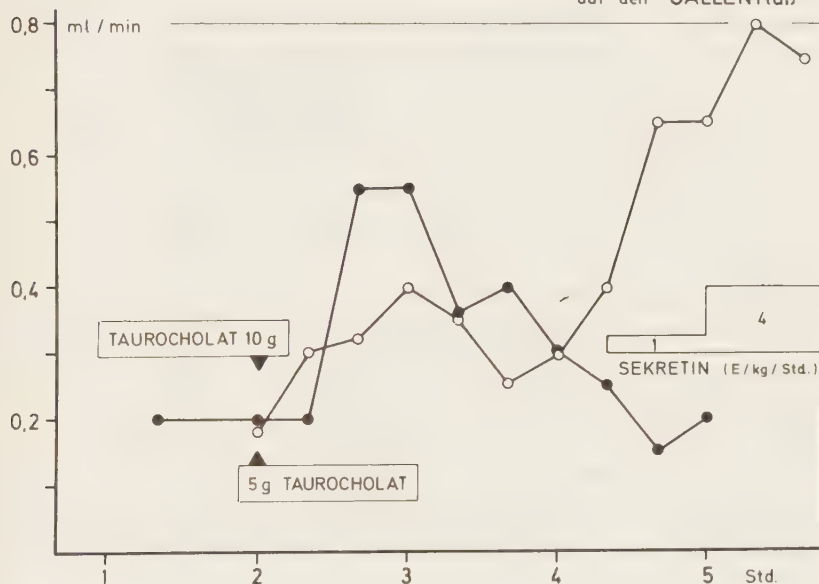


Abb. 21: Dosisabhängige Steigerung des Gallenflusses bei derselben Patientin (7) mit 5 und 10 g Na-Taurocholat. 135 Min. nach 5 g Taurocholat wurde der Gallenfluß zusätzlich mit Sekretin stimuliert.

venöser Dauerinfusion mit Dehydrocholsäure läßt sich hier bei zusätzlicher Sekretin-Infusion ein additiver Effekt beobachten: Das Volumen erhöht sich um $0,4 \text{ ml/Min}$ wie bei alleiniger Sekretingabe von 4 E/kg x Std. Eine Synopse der Beziehung zwischen Gallensäuren-Gesamtausscheidung und Volumenausscheidung ist in Abb. 22 gegeben. Der Korrelationskoeffizient $r = 0,74$, dargestellt in Abb. 23 für die drei untersuchten Patienten, stützt ebenfalls die Anschauung: Die Erhöhung des Gallenflusses beruht hier auf einer Erhöhung der Gallensäuren-Ausscheidung durch die Leber.

b. Die Taurocholatgabe beeinflusst in erheblichem Maße die Ausscheidung der alk. P h o s p h a t a s e: In Abb. 24 ist dieser Befund für Pat. 5 und 6 dargestellt. Die hier aus optischen Gründen nicht mitdargestellten Ergebnisse bei Pat. 7 entsprechen diesem Verhalten: Bei 5 g Taurocholat-Gabe steigerte sich die AP-Ausscheidung von 10 mE/Min auf 720 mE/Min , bei 10 g Taurocholat von ca. 120 auf 5800 mE/Min . Dabei decken sich die Gipfel in der Ausscheidung von Gallensäuren und AP.

Die Ausscheidung der G O T dagegen zeigt nicht diese deutliche Reaktion. Ein geringgradiger Anstieg dieses Enzyms in seiner Gesamtausscheidung konnte allerdings bei allen drei Patienten beobachtet werden. Maximal betrug er das 2-fache des Nüchternwertes (Abb. 24).

c. Die E l e k t r o l y t-Ausscheidung ist charakterisiert durch den Einfluß der erhöhten Menge an Gallensäuren-Anionen. Darum sinkt die

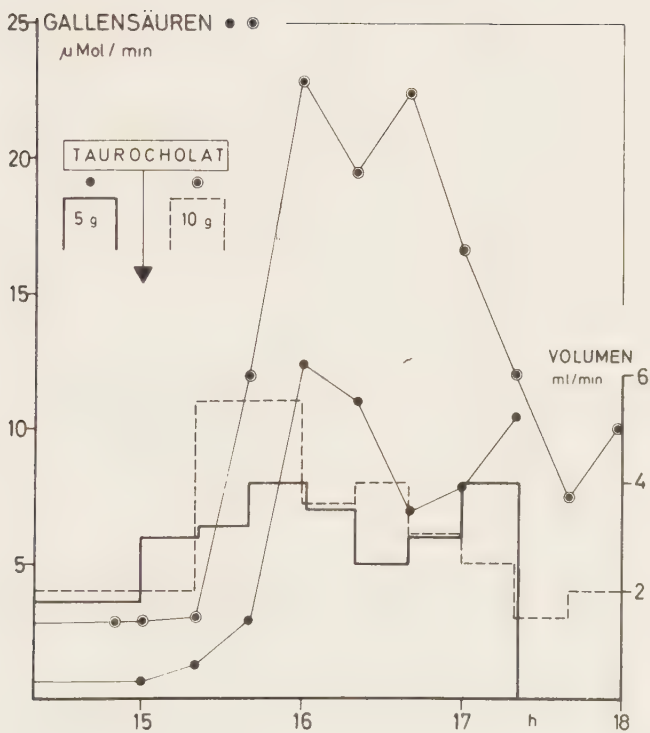


Abb. 22: Verhalten der Gallensäuren-Gesamtausscheidung und des Gallenflusses (Säulen in ml/min.) bei den in Abb. 21 angegebenen Versuch.

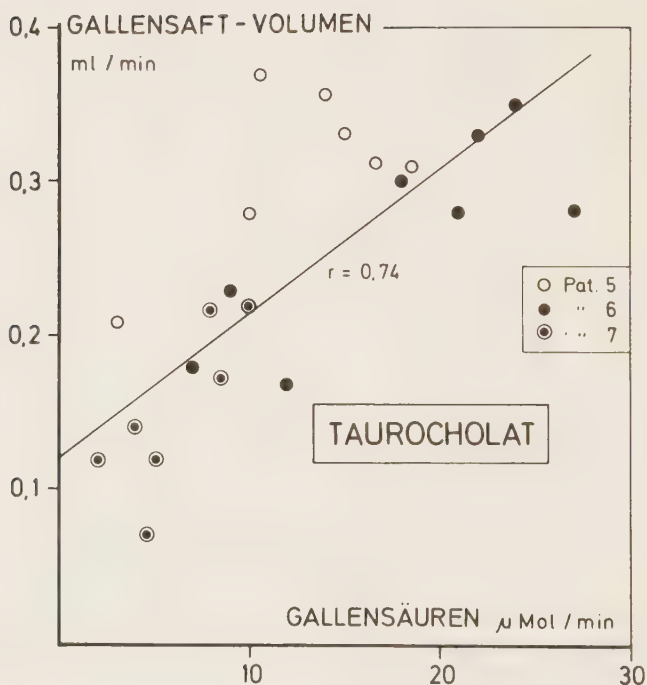


Abb. 23: Korrelation zwischen Gallenfluß und Gallensäurengesamtausscheidung nach einmaliger Gabe von 5 g Taurocholat intraduodenal bei Normal-Patienten (5-7). Korrelationskoeffizient $r = 0,74$.

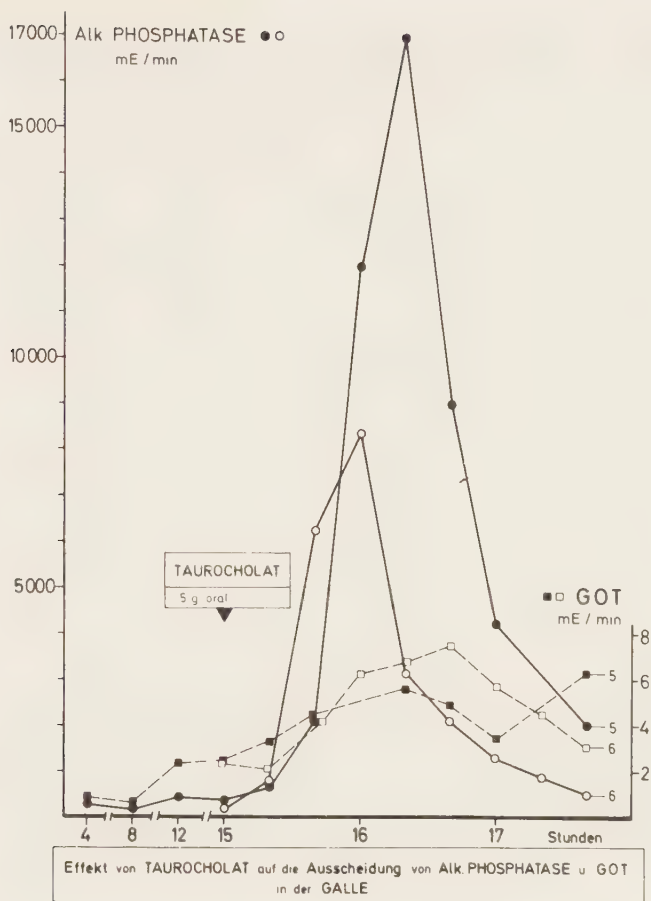


Abb. 24: Starke Stimulierung der Ausscheidung der alkalischen Phosphatase im Gallensaft durch Taurocholat. Zum Vergleich sind die Werte für GOT angegeben (Pat. 5).

Konzentration der übrigen Anionen -gemessen wurde C h l o r i d und B i c a r b o n a t- und steigt die Konzentration der Kationen N a t r i u m, K a l i u m und C a l c i u m. Die beiden letzteren kommen ihrer geringen Konzentration wegen kaum zur Erhaltung des Ionengleichgewichtes in Frage. Natrium reagiert nicht in allen Versuchen gleich deutlich: In zwei Fällen (Pat. 6 und 7 b) stieg die Konzentration um 60-70 mVal/l parallel zum Gipfel der Gallensäurenkonzentration. In den beiden anderen Meßreihen schwankte die Natrium-Konzentration nur unwesentlich. Der Chlorid-Abfall ist überall deutlich, wiegt aber den Gallensäurenzuwachs nie ganz auf wie oben für die Untersuchungen mit Dehydrocholat beschrieben. Der Bicarbonat-Gehalt der Galle bleibt bei Pat. 5 konstant und sinkt bei den übrigen Versuchen unterschiedlich stark zwischen 4 und 8 mVal/l.

Die B i l i r u b i n-Ausscheidung ist in Tab. 9 zusammengestellt: Nur bei Pat. 7 nach 10 g Taurocholat sinkt die Gesamtausscheidung unter den Nüchternwert. Bei den übrigen Versuchen bleibt die Gesamtausscheidung nach einem anfänglichen Gipfel schließlich im Bereich der Nüchternwerte.

Tabelle 9 Die Bilirubin-Gesamtausscheidung in $\mu\text{g}/\text{Min}$ bei intraduodenaler Taurocholatgabe (Pat. 5,6 und 7a: 5 g; Pat. 7b: 10 g)

Patienten	5	6	7a	7b
Fraktion				
à 20 Min	125			96
Nüchtern	100	175	105	102
1	310	310	140	120
2	320	210	125	285
3	220	200	170	250
4	170	160	150	130
5	125	180	105	130
6	140	175	130	87
7	130	160	180	75
8	130	135	110	46
9	-	170	105	58

3.6. Einfluß von Pentagastrin auf den Gallenfluß.

Bei Pat. 4,5 und 6 wurde 0,75 bzw. 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg} \times \text{Std.}$ Pentagastrin als Dauerinfusion intravenös gegeben. Der Magensaft wurde kontinuierlich abgesaugt, um eine Freisetzung endogenen Sekretins durch die stimulierte Magensäure zu verhindern.

Eine V o l u m e n-Stimulation konnte in keinem Fall nachgewiesen werden, es erfolgte sogar eine Verminderung der Gallensaftausscheidung bei Pat. 5 von ca. 0,45 auf 0,27 ml/Min. Dies veranlaßte uns, bereits 4 mal 20 Min vor Pentagastrin-Gabe den Magennüchternsaft abzusaugen, ohne allerdings eine wesentliche Beeinflussung des Gallensaftvolumens zu

erreichen. Ein Volumenverlust durch Penta-
gastrin ließ sich jedoch bei den weiteren
Versuchen nicht bestätigen (Pat. 4 und 6).
Zusätzlich gegebenes Sekretin blieb in seiner
Wirkung auf den Gallensaft unbeeinflusst. Die
übrigen Parameter (GOT, AP, Gallensäuren, Elektro-
lyte und Bilirubin) ließen unter Penta-
gastrin-Einfluß keine sicher verwertbaren Veränderungen
erkennen.

3.7. Der Einfluß zweier Versuchspräparate auf die Cholerese.

Nach einer Choledochus-Blockade über 2 Stunden
wurden im Nüchternzustand oral 10 Dragees der
Präparate AN 500/K und L. M. 94. Wie Abb. 25 zeigt,
war in keinem Versuch eine eindeutige Stimulation
der Gallensaftausscheidung zu beobachten. Zum Ver-
gleich wurden bei den gleichen Pat. die Ergebnis-
se intravenöser Sekretin- und Decholin-Gabe mit -
dargestellt.

Die G a l l e n s ä u r e n-Ausscheidung änderte
sich wenig: AN 500/K senkt sie, während bei L.M.94
kein sicherer Effekt zu verzeichnen war (Abb. 26).
Die Bilirubinausscheidung wurde durch beide Prä-
parate nicht einheitlich beeinflusst. (Abb. 25)

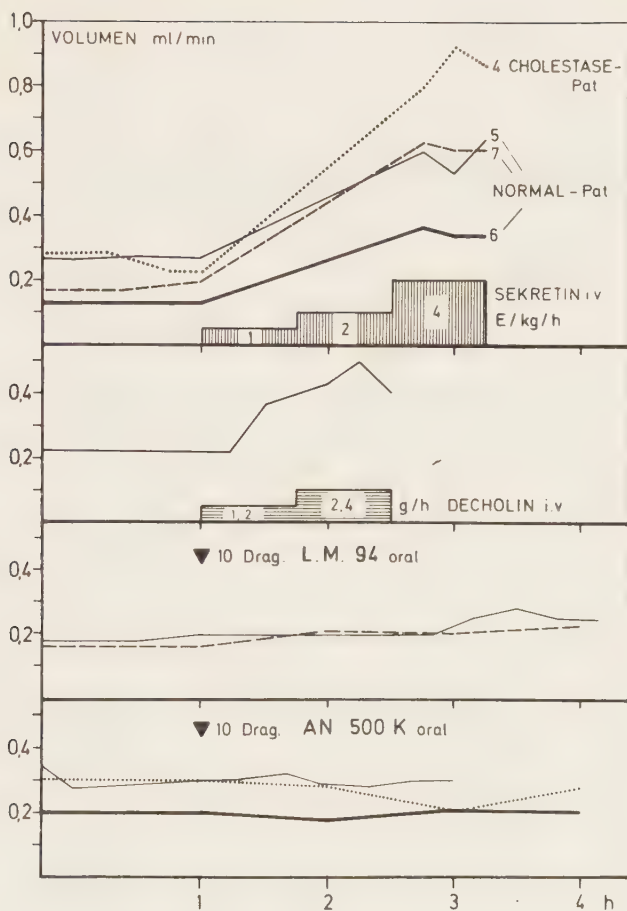


Abb. 25: Vergleich des Ausmaßes der Stimulation des Gallenflusses durch Sekretin (Pat. 4-7), Decholin (Pat. 5), L.M. 94 (Pat. 5 und 7) und AN 500 K (Pat. 4-6).

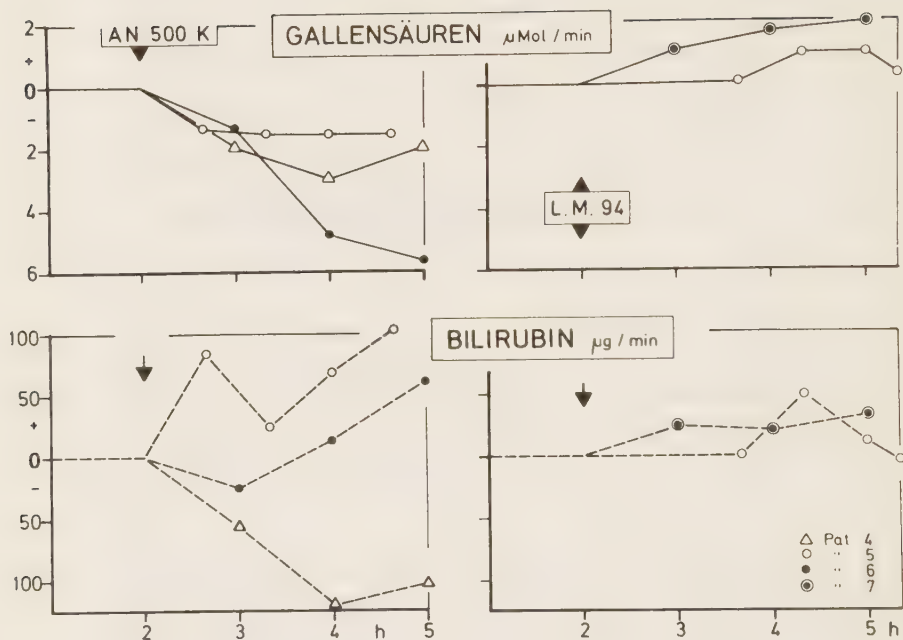


Abb. 26: Verhalten von Gallensäuren- und Bilirubin-Ausscheidung nach Gabe von je 10 Dragees zweier Versuchspräparate mit angeblich choleretischer Wirkung bei Pat. 4-7. Der Nüchternwert wurde als Nullpunkt betrachtet, Zuwachs und Abfall nach oben und unten aufgetragen. Verhalten des Volumens s. Abb. 25.

Erhebliche Elektrolytverschiebungen entstehen bei keinem der beiden Präparate (Tab. 10). AN 500/K senkte die Natriumkonzentration um ca. 10 mVal/l, während Chlorid bei den 3 Untersuchungen um 6-8 mVal/l ansteigt. Bicarbonat wird bei Pat. 4 und 6 erhöht gefunden, indessen sinkt seine Konzentration bei Pat. 5. Kalium und Calcium schließlich bleiben konstant.

L. M. 94 erhöhte die Bicarbonat-Konzentration mäßig, die übrigen Ionen veränderten sich kaum oder in- konstant.

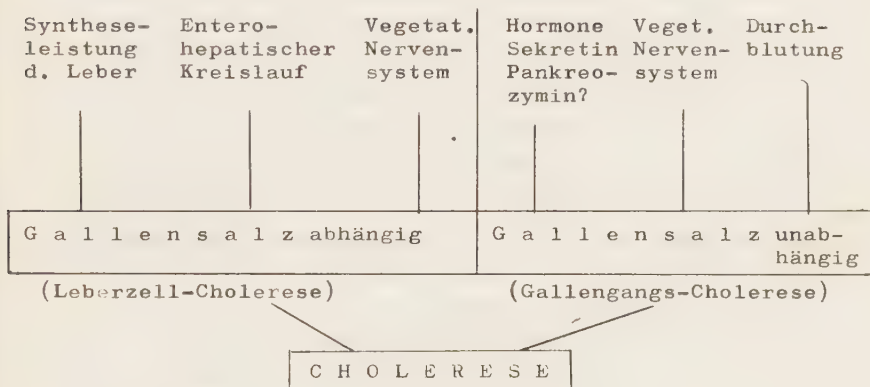
Die E n z y m-Ausscheidung -gemessen wurden die GOT und AP- bleibt im wesentlichen unbeeinflusst. Schwankungen nach oben und unten waren nicht repro- duzierbar (Tab. 11).

Tabelle 11 Enzym-Ausscheidung im Gallensaft nach oraler Gabe von 10 Dragees AN 500 K und L.M. 94

I. G O T mE/Min					
1. AN 500 K	Nüchtern	1. Std.	2. Std.	3. Std.	
Patient 4	4,4	3,0	2,6	2,6	
Patient 5	7,8 8,4	13,4	6,4	5,4	
Patient 6	1,6	2,2	2,3	2,2	
2. L. M. 94					
Patient 5	1,9 2,3	1,3	1,8	2,3	
Patient 7	1,3	2,4	1,4	1,4	
II. Alkal. Phosphatase mE/Min					
1. AN 500 K	Nüchtern	1. Std.	2. Std.	3. Std.	
Patient 4	204	125	88	280	
Patient 5	920 650	470	350	380	
Patient 6	130	118	130	153	
2. L. M. 94					
Patient 5	340 430	360	550	700	
Patient 7	81	78	82	107	

4. Diskussion

4.1. Die Regulation der Cholerese stellt sich in der Übersicht folgendermaßen dar:



Es lassen sich Substanzgruppen nach ihrem Sekretionsort und -mechanismus im Gallensaft einteilen (19):

a. Die hochorganisierte Leberzelle trennt Blut- und Gallenkapillaren. Ein glomerulumähnlicher Filtrationsapparat fehlt. Man muß annehmen, daß in diesem Bereich die aktive Sekretionsleistung der Leberzelle bei der Bildung einer "Primärgalle"(19) im Vordergrund steht. Darauf weisen die deutlichen Konzentrationsunterschiede zwischen Serum und Galle hin für eine Stoffgruppe, zu der u.a. Bilirubin, Gallensäuren, exogen zugeführtes Bromsulfoalein und Paraaminohippursäure gehören (29). Daß beispielsweise Bromsulfoalein die Bilirubinausscheidung verdrängen kann, wertet Cantarow (24) geradezu als Beweis für ihre aktive Sekretion. Auch kann eine Gallenausscheidung gegen einen erhöhten hydrostatischen Druck erfolgen (20,21) Wasser als

Lösungsmittel folgt passiv mit den zu den Gallensäuren gehörigen positiven Ionen (88,100,110). b. Es besteht eine Isotonie zwischen Serum und Galle (109). Ein Elektrolytausgleich mit dem Serum kommt offenbar im Bereich der Gallenwege zustande (19,29) insbesondere für Natrium und Kalium. Als weitere Substanzen dieser Gruppe werden Kreatinin, Glucose und Inulin genannt (29). Unter normalen Druckverhältnissen dürften Unterschiede in der Austauschrate hauptsächlich auf unterschiedlichen Diffusionsraten und dem Verhältnis zwischen Ionen- bzw. Molekülgröße und effektiver Porengröße der Trennmembranen Galle-Blut beruhen (19). Der Ort der Calcium-Ausscheidung wird zumindest zum Teil als aktiver Prozeß in den Bereich der Leberzelle verlegt (76), parallel zu den Verhältnissen am Pankreas (33,56). Dafür spricht u.a. das weiter unten diskutierte andersartige Verhalten dieser zweiwertigen Ionen unter Sekretin-Einfluß.

Eine selbständige sekretorische Kapazität der Gallengangsepithelien wird diskutiert (93). Eine selektive Reabsorption oder Retention (z.B. bei Hyponatriämie keine Natrium-Einsparung (51) bei der Gallenausscheidung) spezieller Komponenten ist wenig wahrscheinlich. Hochorganisierte Zellen ähnlich den Tubuluszellen der Niere fehlen. Der Ausscheidungsort für Transaminasen ist vermutlich die Leberzelle (38,78). Die Vermehrung dieser Enzyme im Serum bei Leberzellschädigung beruht auf einer (Zer-)Störung der Membran Leberzelle-Sinusoid und verminderter Ausscheidung

der funktionsgestörten Leberzelle in den Gallensaft (38). Die alkalische Phosphatase (AP) -reich an diesem Enzym sind u.a. Osteoblasten und Dünndarmepithelien- wird über die Leberzelle und/oder das Gallengangssystem (37,85) ausgeschieden. Zusätzlich stammt ein Teil der in der Galle gefundenen AP aus den Gallenwegsepithelien selbst (63). Ein Anstieg der AP im Serum ist Folge

- einer gesteigerten Osteoblastentätigkeit
- einer Ausscheidungsstörung durch Abflußhindernis der Galle
- einer vermehrten Bildung und Abgabe aus Gallengangsepithelien bei Gallenwegserkrankungen.

4.2. Besprechung der Nüchternergebnisse

Unter Berücksichtigung des im vorangehenden Abschnitt Besprochenen werden im folgenden die Nüchternwerte einschließlich des Effektes der Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs (EHK) diskutiert. Die bereits in der Einleitung ausgesprochenen Einflüsse experimenteller Art (Operationstrauma, Entzug der Gallensäuren aus dem EHK, Art der Drainage) gestatten nur unter Vorbehalt einen Vergleich der Nüchternwerte der Cholerese mit denen, die andere Autoren fanden:

Nichternwerte in Lebergalle beim Menschen. Vergleich mit den Werten anderer Autoren.

Autor Methode	Volumen ml/Min	Bilir. mg%	Na. ⁺	K ⁺	Ca. ⁺⁺ mVal/l	Cl ⁻	HCO ⁻	GOT E/l
Arianoff (6)	-	-	139	5,8	8,0	-	-	-
Bucher (22) T-Drain	0,11-2,0	-	-	-	-	-	12* 4,4**	-
Grossman (49) T-Drain	0,15-0,3	50-100	-	-	-	-	-	-
Guldhammer (51) T-Drain	-	7-310	149 -153	4,2 4,8	-	106 -106	-	-
v.d. Linden (75) Probe intra-Op.	-	♂ 97 ⁺ ♀ 84 ⁺ 5	-	-	-	-	-	-
Lorentz (78)	-	-	-	-	-	-	-	25 (0-96)
Stirnemann (102) T-Drain blockierbar	0,28* 0,57**	-	-	-	-	-	-	-

* Cholestase

**ohne Cholestase

Der Vergleich der Patienten mit und ohne präoperativer Cholestase und mit Leberzirrhose ergab bereits bei der Nüchternsekretion unterschiedliche Werte. Der im Gegensatz zu früher gefundenen halbquantitativen Ergebnissen (76) auf das Doppelte erhöhte Gallenfluß bei Cholestase (51,102,22) wird durch die eigenen Befunde bestätigt. (Tab.3) Da die Gallensäureausscheidung bei den Patienten mit Cholestase eher vermindert ist (44, Tab.3), erfolgt die Zunahme des Gallenflusses durch Steigerung der Gallensalzunabhängigen Fraktion (22,55,102). Als Ursache hierfür kommt außer einer Oberflächenvergrößerung des Gallengangepithels bei Cholestase ein empfindlicheres Ansprechen der sezernierenden Epithelzellen auf Sekretin in Frage (76). Tierexperimentell ließ sich bei Ratten eine Zunahme des Gallenflusses auf das Zweifache durch vorübergehende mechanische Blockierung des Gallenflusses erzeugen (8). Dieser Effekt wurde auf die Vergrößerung der Epitheloberfläche bezogen. Dieser Schluß erscheint bei einer akuten Überdehnung des Epithelbelags fraglich, im Gegensatz zu einer über Tage und Wochen sich entwickelnden Erweiterung der Gallengänge. Im ersten Falle dürften eher nach Erreichen einer kritischen Druckhöhe unphysiologische Lücken in den Trennmembranen zum Serum (20) anzuschuldigen sein.

Gesteigerte Nüchterncholeresie bei Patienten mit Leberzirrhose wurde bei früheren Messungen des Duodenalsaftes vermutet (47,48). Eine Abgrenzung gegen eine gesteigerte Saftproduktion des

Pankreas war jedoch nicht möglich.

Ist die Ursache dafür ein empfindlicheres Ansprechen auf Sekretin? Liegt ein verzögerter Abbau und damit eine Kumulation von Sekretin vor? Eine größere sezernierende Oberfläche ist hier nicht anzunehmen, da keine biliäre Zirrrose oder Abflußstauung durch Gallenstein vorliegt. (Weitere Diskussionsbeiträge im folgenden Abschnitt 4.3.)

Die Bilirubinausscheidung bei erhöhtem Serum-bilirubin bei der Cholestase-Gruppe liegt um etwa 30% höher gegenüber Patienten ohne präoperativem Ikterus: Das " L_M " für Bilirubin als einem sezernierten Stoff (24) in Analogie zu dem tubulären Maximum " T_M " von Mason (80) geprägt, dürfte in diesen Fällen ausgelastet sein. Guldhammer und Kjeldsen (51) fanden keinen Unterschied zwischen den Patientengruppen bei allerdings stark schwankenden Nüchternwerten.

Bicarbonat wird zwar nach längerer Cholestase pro Zeiteinheit vermehrt ausgeschieden, die Konzentration ist jedoch gegenüber den Patienten ohne Cholestase in der Lebergalle vermindert (76; Tab.3).

Der Gallensaft bei Cholestase ist dagegen auch in der Konzentration Chlorid - reicher. Besonders deutlich ist diese Differenz bei Leberzirrhose. In Parallele zu dem beobachteten Verhalten von Chlorid bei exogener Gallensäurezufuhr zeigt sich auch hier: Das Chlorid-Anion wird anstatt des Anions der Gallensäuren ausgeschieden, dessen Konzentration bei Cholestase und

Zirrhose niedrig gefunden wird.

Natrium und Kalium halten auch bei Hydrocholeresen (Cholestasezustand, Sekretineinfluß) ihre Konzentration in Höhe des Serumspiegels. Folge: Bei vermehrter Cholerese erhöhte Gesamtausscheidung. Die Calcium-Konzentration dagegen nimmt bei Hydrocholeresen ab bei mäßiger Steigerung der Gesamtausscheidung.

Von Bedeutung für die erhaltenen Nüchternwerte ist das Ausmaß der Reduzierung des Gallenflusses nach Unterbrechung des EHK. Der Effekt ist beim Menschen vergleichsweise gering, gemessen an der bei Hunden beobachteten Abnahme (83). Einerseits sind Species-Unterschiede dafür verantwortlich zu machen: Bei Hunden stellt die Gallensäurenfraktion den Hauptanteil an Anionen im Gallensaft (1,99). Nüchternwerte von 200-280 mMol/l (109) und 50-150 mMol/l (83) wurden gemessen. Beim Menschen ist der gallensäureninduzierte Anteil am Volumen der Galle geringer, folglich eine Unterbrechung ihres Nachschubs aus dem EHK für das ausgeschiedene Gallenvolumen weniger einschneidend. Andererseits muß unsere Methode zur Gewinnung des Gallensaftes berücksichtigt werden: Über die Gallengangsdrainage gehen auch vor Blockade Gallensäuren verloren (68): Die Leber versucht diesen Verlust z.T. durch Synthesesteigerung wettzumachen (Siegenthaler, W. Klinische Pathophysiologie, Thieme Verlag Stuttgart (1970) 683 ff.). Die Nüchternwerte bei normaler T-Drainage mit Abflußmöglichkeit der Galle ins Duodenum liegen deutlich unter denen bei erhaltenem EHK (Siegenthaler, W.: 30-60 mMol/l). Bei normaler

Leberfunktion (Gruppe ohne Cholestase) wurde eine Gallensäurenkonzentration von 23 ± 15 mMol/l im Nüchternzustand gemessen (Tab. 3), die in der gleichen Größenordnung wie die von Kehl (68) beschriebenen Werte liegen. Obwohl bei Patienten mit präoperativer Cholestase und Zirrhose die Gallensäurenausscheidung ohne Blockade stark vermindert war, erfolgte gerade in diesen Fällen in einigen der Versuche eine Abnahme des Gallenflusses auf Blockade des Gallenganges: Bei Pat. 3 von 1,2 ml/Min. auf 0,87 und von 0,8 auf 0,5 ml/Min., bei Pat. 8 von 0,85 auf 0,45 ml/Min. Allerdings trat diese Abnahme mit zeitlicher Verzögerung ein und die nachfolgenden Spontanschwankungen rücken nahe an den Anfangswert nach Blockade heran. Ob diese Schwankungen nervaler Genese (88,94) sind, mit Durchblutungsänderungen der Leber in Verbindung stehen oder durch mechanische Irritation des Ductus Choledochus durch Dehnung der glatten Muskulatur nach Ballonfüllung des Drains bedingt sind, wurde nicht näher untersucht.

4.3. Einfluß des Sekretins auf die Cholerese

Sekretin ist, wie andere gastrointestinale Hormone, ein Polypeptid. Es hemmt die gastrinstimulierte Magensekretion (106,112) und die Magenmotilität (27,106), stimuliert die Sekretion eines bicarbonatreichen Pankreassaftes (11,106) und auch kardio-vaskuläre Effekte wurden beschrieben (91).

Auf die Gallenausscheidung wirkt es im Sinne eines Hydrocholereticums (49,101). Bevor allerdings chemisch reines Sekretin 1961 von Jorpes und Mutt (65) isoliert wurde, versuchte man immer wieder den

Effekt des Sekretins auf die Gallenausscheidung anderen stimulierenden "Verunreinigungen" des jeweiligen Präparates zuzuschreiben. So etwa einem Hepatokrinin (30,43a). Speziesunterschiede scheinen für die fehlende choleretische Wirkung von Sekretin bei Versuchen an Kaninchen verantwortlich zu sein (1). Von anderen Untersuchern wurden zwar choleretische Effekte beschrieben, ihre physiologische Bedeutung aber als gering angesehen (61,66).

Ein Vergleich zwischen chemisch reinem natürlichem und synthetischem Sekretin bewies schließlich gleiche hydrocholeretische Wirksamkeit beim Hund (106). Um die physiologische "Absicht" des Sekretins deutlich zu machen, ist zunächst eine Zusammenschau unserer Ergebnisse erforderlich. Das Ausmaß der Cholerese nach Sekretin entspricht den in der Literatur angegebenen Steigerungsraten (49,79,89), bei Hunden (11,26,66,88). Wir fanden deutliche Unterschiede in der Ansprechbarkeit der Gallenausscheidung nach Sekretingabe bei den drei Patientengruppen (Tab.6; Abb. 3-5,8). Bei der Suche nach der Ursache der stärkeren Stimulierung der Cholerese bei der Cholestase-Gruppe und besonders der Zirrhose-Patientin kommen drei Mechanismen in Frage: Wie bereits bei der Beurteilung der Nüchternergebnisse diskutiert, kann die Oberflächenvergrößerung des Gallengangsepithels bei Cholestase-Patienten eine Rolle spielen. Dies gilt nicht für die Zirrhose-Patientin, die ja bereits cholecystektomiert war und noch keinen Verschlusikterus und damit keine Erweiterung der Gallengänge aufwies. Vielmehr könnte hier durch das

funktionsgeschädigte Leberparenchym der Abbau des Sekretins verzögert sein. Die Halbwertszeit des Sekretins in seiner Wirkung auf die Pankreassaftausscheidung wird je nach Dosis mit 2,2 - 4,4-Min. (74), an anderer Stelle mit 17 Min (73) angegeben: Eine verzögerte Inaktivierung könnte damit zur Kumulierung des Hormons führen. Gegen diese Annahme spricht, daß bereits mit 1 E Sekretin/Std. x kg bei den Cholestase-Patienten nahezu maximale Cholereresraten erreicht werden (Abb.4 und 6) und bei den Kontrollpatienten eine Erhöhung der Dosis auf 8 E (Abb.3 und 5) keine wesentlich stärkere choleretische Wirkung gibt. Auch bei der Patientin mit Leberzirrhose wurden bereits mit 0,5 E/Std. x kg Sekretin ca. 80% der maximalen Stimulierung beobachtet (Abb.8 a). Diese Befunde machen verzögerte Inaktivierung von Sekretin bei Erkrankungen der Leber oder der Gallenwege als Ursache für die stärkere Stimulierung der Cholerese unwahrscheinlich. Eine weitere Möglichkeit besteht in einer unterschiedlichen Ansprechbarkeit des Erfolgssystems auf den Sekretinreiz. Case (25) hat als intrazellulären Mittler der Sekretinwirkung im Falle des Pankreas das cyclische AMP wahrscheinlich gemacht. Jedenfalls sprechen das Vorhandensein einer Maximaldosis - sie liegt etwa bei 4-8 E/Std. x kg - und der asymptotische Verlauf der Dosis-Wirkungskurve (Abb.3,4,8a;61) für eine begrenzte Ausscheidungskapazität des für die Gallengangs-cholerese verantwortlichen Systems. Wormsley (111) fand bei Duodenalsonduntersuchungen (Pankreas- und Gallensaft zusammen) bei 10 E/kg x Std. Sekretin die maximale Stimulation nach Maßgabe der

Bicarbonatstimulation. Dieser Wert entspricht in Annäherung den eigenen Ergebnissen hinsichtlich der Cholerese. Bei Hunden fand Jones (60) allerdings noch kein Plateau in der Ausscheidungskurve bei Infusion von 8 E/kg x Std. Andere Autoren versuchten eine semilogarithmische Beziehung zwischen Dosis und Wirkung nachzuweisen (61,74,106). Die sehr hohen Raten des Gallenflusses und die starke Reaktion bereits bei geringer Sekretindosis sprechen zumindest bei den Patienten mit Leberzirrhose (Abb.5 und 8a; 17) für eine geänderte Ansprechbarkeit des Gallengangsepithels auf Sekretin. Vermutlich dürfte dieser Faktor auch bei den Patienten mit Cholestase wesentlich sein.

Die Gallensäuren -Gesamtausscheidung bleibt durch Sekretin unbeeinflusst (88,109). Die von uns beobachtete Verdopplung der Gallensäurenausscheidung bei allen Patientengruppen konnte in ihrem Umfang durch die Gallensäurenmenge in dem vorwiegend verwandten Boots-Sekretin (ca. 4 μ Mol/E) erklärt werden. Entsprechend fehlte der Gallensäureanstieg bei Infusion mit dem gallensäurefreien Jorpes-Sekretin (Tab.7). Die geringe Gallensäurenmenge, die mit dem Sekretin-Präparat infundiert wurde, kann jedoch keinen nennenswerten choleretischen Effekt haben.

Die Steigerung der Gesamtausscheidung von Bicarbonat in der Galle durch Sekretin analog den Verhältnissen am Pankreas ist bekannt (88,94,109). Das Verhalten der Konzentration an Bicarbonat jedoch fand man unterschiedlich: Bei

Cholestase stimmt der Anstieg mit dem bei Hunden gesehenen überein (76). Kaninchen reagieren mit einem leichten Abfall der Konzentration (1). Auch beim Menschen wurden neben Anstiegen (73) auch Rückgänge beobachtet (94). Durch die Aufgliederung des Patienten-gutes nach präoperativem Krankheitsbild konnte festgestellt werden: Bei Patienten ohne prä-operativer Cholestase fehlt der Konzentrations-anstieg oder zeigt eine entgegengesetzte Tendenz (76; Abschnitt 3.2.f). Bei Cholestase und Leber-zirrhose ist dagegen ein eindeutiger Anstieg zu verzeichnen.

Die Mitbestimmung des Chlorid-Gehaltes führte zu einem auffallenden Ergebnis: Bicarbonat und Chlorid verhalten sich entgegengesetzt in ihrer Konzentration im Gallensaft, während eine enge Korrelation ($r=0,98$) in der Gesamtausscheidung besteht. Eine ähnliche Beziehung fanden Wheeler und Ramos (88) bei intravenöser Gallensäurengabe beim Hund, Dreiling und Janowitz im Pankreassaft (34) und Scratched (98) bei Katzen und Kaninchen. Kalium und Natrium erhalten ihre Konzentration den Serumwerten entsprechend unter Sekretin-Einfluß aufrecht (73,76). Die Calcium-Konzentration dagegen sank nach Sekretingabe ab. Diese Beobachtung führte schon früher zu der Überlegung, daß dieses Kation nicht im Bereich der Gallen-gänge ausgeschieden wird, sondern bei dem Bilirubin entsprechendem Verhalten ebenfalls aus der Leberzelle stammt (76). Die vorliegenden Ergebnisse rücken das Calcium im Ausscheidungsmodus eher in die Nähe der Enzyme GOT und AP:

Wie dort ist die Gesamtausscheidung durch Sekretin bei Abfall in der Konzentration erhöht. Eine ähnliche Korrelation zwischen Calcium- und Enzymausscheidung wird für das Pankreas angenommen (33,56). Bei Cholestase ist der Anstieg der Gesamtausscheidung von Calcium deutlicher als bei der Normalgruppe. In früheren Untersuchungen war dieser Befund als leichte Konzentrationserhöhung ebenfalls erhoben worden (76). Die Annahme einer Beziehung der Calcium- zur Enzymausscheidung wird durch den gemeinsamen Anstieg beider Komponenten gestützt.

Die Bilirubinausscheidung wird durch Sekretin nicht beeinflusst (Abb.6-8). Der auch hier beobachtete "Auswascheffekt" hält maximal 45 Min an. Das Gallengangssystem, dessen Volumen in grober Schätzung gleichgesetzt wurde etwa dem ausgeschiedenen Galle-Volumen der ersten 20 Min (8), stellt ja nicht den gesamten Totraum dar. Bei Berücksichtigung der Galle in der Drainage wird die zeitliche Verzögerung von 45 Min zur Erfassung einer Veränderung der Konzentration von Inhaltsstoffen verständlich. Zusammenfassend läßt sich sagen:

Hinsichtlich der Sekretinwirkung gibt es mindestens vier Verhaltensweisen von Stoffgruppen in der Galle. Vermutlich sind sie Ausdruck unterschiedlicher Ausscheidungsmechanismen an mehreren Orten des Systems von Leber und Gallenwegen:

a. Konzentration bleibt konstant, Gesamtausscheidung vermehrt entsprechend der Steigerung

des Gallenflusses: Natrium, Kalium. Ausscheidungsmodus: Passiver Ausgleich mit dem Serum durch Diffusion im Bereich der ableitenden Gallenwege.

b. Gesamtausscheidung bleibt unverändert, Abfall in der Konzentration im Sinne einer Verdünnung bei zunehmender Hydrocholeresie: Bilirubin, Gallensäuren.

Ausscheidungsmodus: Aktive Sekretion der Leberzelle.

c. Mäßiger Abfall der Konzentration bei erhöhter Gesamtausscheidung: GOT, AP, Calcium. Herkunft: Teile aus der Leberzelle, teils von den Epithelien der Gallengänge?

d. Erhöhung von Konzentration und Gesamtausscheidung: Bicarbonat bei Patienten mit Cholestase, Chlorid bei Patienten ohne Cholestase.

Spezieller Effekt des Sekretins (88) mit dem Angriffspunkt an den Gallengangsepithelien. Aktiver Transportmechanismus? (88,109)

Die physiologische "Absicht" des Sekretins besteht offenbar darin, eine Übersäuerung des Duodenums zu vermeiden (13,106). Dieses Ziel wird erreicht durch einen Rückkopplungsmechanismus: Ein Absinken des pH im Duodenum führt durch Sekretinausschüttung zur Abgabe eines alkalischen, mengenmäßig erhöhten Exkrets von Pankreas und Leber. Außerdem wird die Säureproduktion im Magen und seine Motilität vermindert. Unabhängig ist dieser Effekt von neuronalen (11,88) oder vazozirkulatorischen

Einflüssen (91,101). Die physiologische Bedeutung des Sekretins im Hinblick auf seine hydrocholeretische Wirkung sollte auch beim Menschen nicht überbewertet werden. (1 bei Kaninchen, 61,66,103 bei Hunden)

Indirekt wird seine Wirkung therapeutisch vermutlich bereits vielfach genutzt, da nach der These von Chabrol und Mitarbeiter (26) beim Menschen die choleretische Wirkung von Magnesium und anderen Salzen indirekt über endogenes Sekretin eintritt.

Zur Klärung der Frage einer überadditiven Wirkung von Sekretin durch Gallensäurengabe (83) konnten unsere Ergebnisse beifragen:

Bei konstanter intravenöser Infusion von Dehydrocholat entspricht die Wirkung zusätzlich gegebenen Sekretins auf den Gallenfluß derjenigen von Sekretin allein (Abb.13).

Auch die von uns gemessenen Inhaltsstoffe zeigten kein abweichendes Verhalten. Das gleiche gilt für oral zugeführtes Na-Taurocholat. Es handelt sich also um einen rein additiven Effekt (88,109). Die durch Sekretin herbeigeführte Cholerese ist unabhängig von der im Folgenden zu besprechen durch Gallensäuren induzierten Cholerese.

4.4. Verhalten von Gallenfluß und -inhaltsstoffen bei intravenöser Zufuhr von Decholin und intraduodenaler Gabe von Taurocholat.

Das Natrium-Salz der 3,7,12 - triketocholansäure Dehydrocholsäure (Decholin) wird in wässriger Lösung parenteral der Leber angeboten.

Würde diese Substanz unverändert ausgeschieden, könnten wir sie mit unserer Gallensäuren-Nachweismethode nicht erfassen. Zumindest eine Reduktion der Ketogruppe an C3 des Moleküls muß also in der Leberzelle vor sich gehen. Ob eine Reduktion aller drei Ketogruppen bis zur Cholsäure erfolgt mit der Möglichkeit der Konjugation zur Tauro- oder Glycocholsäure, wurde nicht untersucht. Die Mitteilung, daß Dehydrocholsäure als solche nicht an der Micellenbildung teilnimmt (39) kann demnach nicht unbesehen auf das Stoffwechselprodukt nach Passage der Leberzelle übertragen werden. Die Bildung eines mizellenbildenden Stoffwechselproduktes aus Dehydrocholsäure wurde inzwischen in Experimenten an Hunden nachgewiesen (31). Die Micellenbildung (71) setzt bereits in der Lebergalle ein und führt zur Verminderung der osmotischen Wirksamkeit der Gallensäuren (1,100,109). Die Sekretion der Gallensäuren wird als unerläßliches *primum movens* der Gallebildungsvorgänge angesehen (88,100,109). In Tierversuchen konnte ein dosisabhängiger Effekt von Dehydrocholsäure auf den Gallenfluß gezeigt werden (1,23,62,85). Daß dies nicht als Folge einer erhöhten arteriellen Leberdurchblutung durch Dehydrocholsäure (24) angesprochen werden kann, zeigen Versuche mit isoliert durchströmter Schweineleber (52). Beim Menschen fand Grossman (49) bei steigender Volumenausscheidung einen Abfall der Gallensäurenkonzentration. Vermutlich erfaßte die von ihm benutzte Bestimmungsmethode die Ausscheidungsprodukte der Dehydrocholsäure nicht. In den

eigenen Versuchen konnte stets ein deutlicher Konzentrationsanstieg je nach Dosis um das zwei- bis dreifache des Nüchternwertes registriert werden. Daß Volumenanstieg und Anstieg der Gallensäurenkonzentration nicht gleichzeitig erfolgen (Abb. 13-16), liegt sicher an der Verzögerung in der Erfassung der Gallensäuren durch das Totraumvolumen.

Die Bilirubin -Ausscheidung wird durch Dehydrocholsäure vermindert (Abb. 17) bei allen Patientengruppen. Bei Grossman (49) findet sich dieser Effekt auch, wegen der einmaligen Dehydrocholsäure-Gabe und nicht genügend differenzierter Sammelperioden jedoch nicht so deutlich und wurde von dem Untersucher selbst nicht besprochen. Dehydrocholsäure hemmt offenbar kompetitiv die Bilirubinsekretion durch die Leberzelle, entweder bereits intrazellulär bei der Bildung des wasserlöslichen Bilirubin-Glucronid oder beim Ausscheidungsmechanismus. Die Mitteilung von Cantorow und Mitarbeiter (23) über eine Hemmung der Exkretion des Bromsulfalein durch Dehydrocholsäure unterstützt diese Erklärung; denn Bromsulfalein und Bilirubin hemmen sich ebenfalls kompetitiv.

Die umgekehrte Proportionalität in der Konzentration von Gallensäuren und Chlorid kommt bei den Untersuchungen mit Dehydrocholat deutlich zur Darstellung (Abb. 19). Die Konzentrationsverschiebungen belaufen sich auf 10-20 mVal/l.

Bei oraler Taurocholat-Gabe wurde eine dosisabhängige Steigerung des Gallenflusses bei Verdopplung der Dosis von 5 auf 10 g bei derselben Patientin gefunden (Abb. 21 und 22).

Die in der Abb. 23 dargestellte Korrelation zwischen Zuwachs an Gallensäuren-Ausscheidung und Gallenfluß bestätigt den ursächlichen Zusammenhang zwischen Gallensäureausscheidung und Cholerese, der im Tierexperiment eingehend untersucht und gut belegt ist (1,49,88,109).

Änderungen der Elektrolytausscheidung müssen als Reaktion auf die Erhöhung der Anionenkonzentration mit der Gallensäureausscheidung betrachtet werden. Von den übrigen Anionen sinkt die Konzentration des Chlorid ab, allerdings nicht genau entsprechend der Gallensäurekonzentration wie unter Dehydrocholat. Die Bicarbonatkonzentration zeigt ebenfalls eine Tendenz zur Verminderung. Von den Kationen kommen ihrer geringen Konzentration wegen Kalium und Calcium zur Erhaltung des Ionen-Gleichgewichtes kaum in Frage. Natrium reagiert nur in zwei von vier Fällen mit deutlichem Konzentrationsanstieg um 60-70 mVal/l (es wurde Na-Taurocholat gegeben!). Das Elektrolytverhalten veranlaßte Wheeler und Ramos (109) zu der an sich einfachen Überlegung, daß die Konzentration eines Ions sich aus der Differenz der übrigen Anionen und Kationen ermitteln läßt. Einwände dagegen führte Kehl an (68). Sicherlich ist diese Methode, die bei der Bestimmung der relativ hohen Gallensäurekonzentration beim Hund größenordnungsmäßig brauchbar erscheinen mag, bei der geringen Gallensäureausscheidung des Menschen zu ungenau. Durch Addition von methodisch bedingten Meßfehlern würden neben erheblichen Schwankungen völlig falsche Interpretationen möglich. Die Gesamtausscheidung des Bilirubin bleibt unbeeinflusst von der Gallensäureausscheidung, bei

Taurocholat-Gabe. Lediglich Pat. 7 (Tab.9) bot einen Abfall auf 50% des Nüchternwertes. Taurocholat entspricht damit in dieser Wirkung nicht dem Dehydrocholat.

4.5. Die Enzymausscheidung in den Gallensaft soll der besseren Übersicht wegen gesondert besprochen werden.

a. Transaminasen

Eine reproduzierbare Beziehung zwischen Serum und Galle läßt sich für die GOT im Einzelfalle nicht erkennen (4,12,38,76). Im Mittel allerdings weisen Patienten mit präoperativ erhöhten Serumenzymen (Cholestase) gegenüber der Normalgruppe eine 3,5-fach höhere Gesamtausscheidung an GOT auf (76). Edlung und Mitarbeiter (38) fanden bei Patienten ohne Verschuß in intraoperativen Galleproben eine achtmal höhere GOT-Aktivität als im Serum. Die GOT-Aktivität im Gallensaft stammt nach Untersuchungen von Amelung (4) aus der Leberzelle: Es könnten daher die Ergebnisse von Edlund auf eine intraoperative Zellschädigung zurückgeführt werden.

Die Steigerung der Enzymausscheidung durch Sekretin ist zum Teil erheblich. Der bei den meisten Versuchen in den ersten drei Fraktionen beobachtete Anstieg wurde als "Auswascheffekt" gedeutet.

Bei Gabe von Dehydrocholsäure (Abb.18) und Taurocholat (Abb.24) lassen sich nur unwesentliche Schwankungen in der Gesamtausscheidung der GOT in der Galle erfassen.

b. Alkalische Phosphatase

Bei einem Vergleich Galle-Serum bestehen Unterschiede

in den Patienten-Gruppen: Die AP ist bei "Normal"-Patienten in der Lebergalle deutlich konzentrierter als im Serum (76: 20-fach; 38: 5-fach). Bei präoperativer Cholestase dagegen ist der Unterschied abgeschwächt (38 und Tab. 4). Bei Sekretincholorese steigt die Gesamtausscheidung nach dem initialen "Auswascheffekt" an. In früheren Untersuchungen mit Einzelinjektionen von Sekretin und halbquantitativer Sammlung des Gallensaftes (76) entstand der Eindruck, die AP bleibe bei Patienten ohne Cholestase in ihrer Gesamtausscheidung uneinflusst. Die jetzigen Ergebnisse bestätigen jedoch das prinzipiell gleiche Verhalten bei beiden Patienten-Gruppen. Bei der Leberzirrhose allerdings war kein Anstieg der Gesamtausscheidung zu verzeichnen.

Der auffällige Gipfel in der Konzentration und Gesamtausscheidung der AP nach Dehydrocholat (Abb.18) und noch ausgeprägter nach Taurocholat (Abb.24) kann weder durch einen Auswascheffekt noch eine Testbeeinflussung beim Meßvorgang erklärt werden. Die zeitliche Übereinstimmung mit dem Ausscheidungsgipfel der Gallensäuren läßt einen Zusammenhang der AP mit der Gallensäuresekretion vermuten. Die Herkunft der Serum- und Galleaktivitäten an Enzymen ist noch unklar. Eine Regurgitation Galle-Serum für die hier untersuchten Enzyme GOT und AP wird abgelehnt (4,12,38,42,63) und als Mechanismus ein Leck zwischen Leberzelle und Serum gefordert. Allerdings halten andere Autoren eine Ausscheidungsfunktion der Leberzelle

für GOT und AP, die aus anderen Quellen stammen (Herzmuskel, Osteoblasten), für denkbar (38,78). Jedenfalls wird exogen zugeführte GOT im Serum nicht inaktiviert (84). Ob die Aktivität der AP in der Galle aus der Leberzelle stammt (85) oder aus den Gallengangsepithelien (37,63), kann auch nach den vorliegenden Untersuchungen nicht entschieden werden: Die deutliche Erhöhung dieses Enzyms im Gallensft nach Gallensäurezufuhr einerseits wie auch das nicht indifferente Verhalten bei der Gallengangscholereose durch Sekretin weisen auf beide Herkunftsmöglichkeiten hin. ,

4.6. Pentagastrin

Zaterka und Grossman (113) fanden bei Gabe von 4 µg/kg x Std. reinen Gastrins an gastrektomierten Hunden eine deutliche Steigerung des Gallenflusses und der Bicarbonat-Konzentration. Einen entsprechenden Effekt fand bei allerdings unphysiologisch hoher Dosierung Konturek bei Katzen, während seine Untersuchungen an cholecystektomierten Patienten mit T-Drainage nach Pentagastrin ohne Effekt blieben (69). Ebenfalls bei ähnlichem Patientengut fanden Chole und Connell (28) nach 6 µg/kg x Std. Pentagastrin eine Steigerung des Gallenflusses um 41 %, der Bilirubinausscheidung sogar um 88%. Ross und Mitarbeiter (92) befürworteten lediglich die Funktionskette: Gastrin-Magensäure-Sekretin-Cholereose. Gregory und Tracy (Lit.113) schließlich beobachteten bei Hunden und Katzen nach Gabe zweier Antrum-Schleimhautextrakte vom Schwein einen unbedeutenden Anstieg des Gallen-

flusses, nach synthetischem Pentapeptid blieb jeglicher Einfluß auf den Gallenfluß aus. Die Ergebnisse (Abschnitt 3.6.) an drei Patienten mit intravenöser Infusion von 0,75 und 1,5 µg/kg x Std. bei dauernder Absaugung des Magensaftes ließen bei keinem der gemessenen Parameter einen sicher verwertbaren Einfluß dieses Hormons auf die Gallenproduktion erkennen.

Choleretica (von : stark anregen, reizen) lassen sich definieren als leberaktive, nicht unbedingt leberspezifische Substanzen unterschiedlicher chemischer Struktur, die eine Exkretionssteigerung hervorrufen (71). Die Nebenwirkungen auf das Leberparenchym sollten möglichst gering sein, da ihre Indikation die gestörte Leberfunktion ist. Ultrastrukturelle Veränderungen der Leberzelle nach Choleretica (53) mahnen zur Vorsicht.

In der Praxis begegnen uns eine Unmenge solcher Substanzen. Zwei im Stadium der Erprobung befindliche Dragees, die uns als Choleretica angeboten wurden, untersuchten wir hinsichtlich ihrer Wirkung auf den Gallenfluß und dessen Zusammensetzung. Es wurden Patienten ohne Verschlußikterus herangezogen, da Choleretica bei extrahepatisch bedingter Cholestase kontraindiziert sind. Lediglich postoperativ wäre an ihren Einsatz zu denken.

L.M.94 (Handelsname: Mendiaxon) soll bei Tierversuchen neben selektiver Spasmolyse des Sphincter ODDI eine deutliche Steigerung des Gallenflusses, der Trockenmasse und insbesondere des Bilirubin bei einer Dosierung von 100 mg/kg Körpergewicht mit Gipfel der Wirkung nach 2 Stunden erbracht

haben. Empfohlen werden beim Menschen 3 x 1 bis 3 x 2 Drg./die mit je 200 mg wirksamer Substanz. Selbst die Gabe von 10 Dragees als Einzeldosis führte nicht zu einer sicheren Erhöhung des Gallenflusses oder ihrer Inhaltsstoffe (Abb. 25 und 26, Tab. 10 und 11).

Dasgleiche gilt für 10 Dragees AN 500 K, ein Cumarin-Derivat.

5. Zusammenfassung

5.1. In der vorliegenden Arbeit wurde die Cholerese bei Lebergesunden im Vergleich zu Patienten mit Cholestase und Leberzirrhose untersucht. Hierzu wurde der Einfluß einer intravenösen Gabe von Sekretin und Dehydrocholsäure sowie von intraduodenaler Gallensäurezufuhr auf den Gallenfluß und die Zusammensetzung der Galle untersucht. Die Untersuchungen wurden bei acht Patientinnen durchgeführt, bei denen wegen Verdachtes auf Cholelithiasis eine Choledochotomie vorgenommen wurde. Drei Patienten hatten keine Zeichen einer Lebererkrankung, vier eine präoperative Cholestase, und eine Patientin hatte eine Leberzirrhose ohne Ikterus. Bei allen Patienten wurden 2-6 Untersuchungsprogramme durchgeführt.

5.2. Mittels einer Drainage mit temporärer Blockierungsmöglichkeit des Ductus Choledochus wurde der Gallenfluß und von den Inhaltsstoffen die Gallensäuren, Bilirubin, GOT, AP, Bicarbonat, Natrium, Kalium, Calcium und Chlorid gemessen. Als Testsubstanzen wurden in steigender Dosierung Sekretin und Dehydrocholat (Decholin) infundiert oder Taurocholat als einmalige Dosis intraduodenal gegeben. Außerdem wurden Penta gastrin und zwei Versuchspräparate auf ihre choleretische Wirkung untersucht.

5.3. Der Gallenfluß war bei Cholestase und Zirrhose auf das Doppelte im Nüchternzustand gegen-

über Patienten ohne Cholestase erhöht, auf Sekretin reagierte die Gallensaftausscheidung dosisabhängig und reproduzierbar bis zu einer Maximaldosis: Sie führte bei fehlender Cholestase zum Anstieg der Ausscheidungsrate um das 2,5-fache, bei der Cholestase-Gruppe um das 5-fache und der Zirrhose um das 9-fache des Nüchternwertes. Gleichzeitige Gabe von Dehydrocholat oder Taurocholat mit Sekretin änderten nicht dessen hydrocholeretische Wirksamkeit, der Effekt war additiv. Die ursächliche Beziehung von Gallensäuren-Ausscheidung und davon abhängiger Volumenvermehrung des Gallenflusses wurde für Dehydrocholat und Taurocholat mit Dosisabhängigkeit bestätigt. Weder bei Pentagastrin-Infusion noch oraler Gabe angeblich choleretisch wirksamer Versuchspräparate konnte eine Stimulation des Gallenflusses oder der Inhaltsstoffe beobachtet werden.

5.4. Die Enzymausscheidung in die Galle korreliert nicht mit den Serumwerten. Die AP steigt im postoperativen Verlauf an mit höchsten Werten bei Patienten ohne präoperativer Cholestase. Bei Sekretin-Choleresis erhöht sich die Ausscheidung von GOT und AP. Dehydrocholat und noch stärker Taurocholat führen zu einer ausgeprägten Erhöhung der AP-Ausscheidung in Korrelation zu der Ausscheidung der Gallensäuren. Die GOT reagiert dabei uncharakteristisch.

5.5. Hinsichtlich der Elektrolytausscheidung fanden sich die enzymatisch bestimmten Gallensäuren bei Cholestase und Zirrhose erheblich vermindert gegenüber Patienten ohne Cholestase. Sekretin hat keinen Einfluß auf ihre Ausscheidung. Bei enger Korrelation in der Gesamtausscheidung von Bicarbonat und Chlorid unter Sekretineinfluß ließ sich ein entgegengesetztes Verhalten in ihrer Konzentration nachweisen. Eine Gallensäuren-erhöhung bei exogener Zufuhr wird durch entsprechende Verminderung der Chloridionen ausgeglichen. Kalium und Natrium behalten serumähnliche Konzentrationen bei allen Cholereseveränderungen bei. Calcium dagegen sinkt bei Sekretineinfluß in der Konzentration bei mäßigem Anstieg in der Gesamtausscheidung.

5.6. Bilirubin zeigt im Nüchternsaft große Schwankungen. Sekretin und Taurocholat lassen seine Gesamtausscheidung unbeeinflusst, Dehydrocholat vermindert sie.

5.7. Als Ursache des erhöhten Nüchtern-gallefflusses und dessen verstärkter Stimulierbarkeit durch Sekretin bei Cholestase werden angenommen

- die Oberflächenvergrößerung des Gallengangsystems als Angriffsort der Sekretinwirkung und
- eine erhöhte Ansprechbarkeit des Gallengangepithels auf Sekretin.

Der letztgenannte Faktor steht offenbar bei Zirrhose ganz im Vordergrund. Ein verzögerter Abbau von Sekretin mit Kumulation wird abgelehnt. Die begrenzte Kapazität des auf Sekretin ansprechenden Mechanismus zeigt

sich im Vorhandensein einer Maximaldosis von 4-8 E/kg x Std. Sekretin.

Es stellen sich vier Verhaltensweisen von Stoffgruppen im Gallensaft unter Sekretin-Einfluß dar:

- Passiver Ausgleich mit dem Serum durch Diffusion im Gallengangsbereich: Natrium, Kalium.
- Reiner Verdünnungseffekt bei Hydrocholesese von der Leberzelle sezernierter Substanzen: Bilirubin, Gallensäuren.
- Stoffgruppe mit Herkunft aus Leberzelle und Gallenwegsepithelien mit Konzentrationsabfall und Anstieg der Gesamtausscheidung: GOT, AP, Calcium.
- Spezieller Effekt des Sekretin: Erhöhung auch der Konzentration von Bicarbonat bei Cholestase und Chlorid bei Patienten ohne Cholestase. Aktiver Transport durch Gallenwegsepithelien?

Die Verminderung der Bilirubinausscheidung durch Dehydrocholat entsteht vermutlich durch kompetitive Hemmung intrazellulär oder beim Ausscheidungsmechanismus.

Der Anstieg der AP bei Erhöhung des Gallensäuregehaltes im Gallensaft läßt an eine Beteiligung dieses Enzyms an der Gallensäuresekretion denken.

6. Literaturverzeichnis

- 1) Affolter, H., M. Piller und A. Gubler
"Tierexperimentelle Untersuchung über die Wirkung von gereinigtem Sekretin und Cholecystokinin- Pankreozymin sowie von Decholin auf die Gallensekretion."
Gastroenterologia 101 (1964) 247-258
- 2) Agren, G.
"Über die pharmakodynamischen Wirkungen und chemischen Eigenschaften des Sekretins."
Skand. Arch. Phys., 70 (1941) 10
- 3) Agren, G., und H. Lagerlöf
"The biliary response in the secretin test."
Acta Med. Scand., 92 (1937) 359
- 4) Amelung, D., H.D. Horn und E. Schröder
"Klinische und experimentelle Untersuchungen zur Frage der Ferment-Elimination aus dem Serum."
Klin. Wschr. 36 (1958) 963-970
- 5) Arianoff, A. A.
"Etude de la composition de la bile humaine normale et pathologique. Troisième partie: Bactériologie, sédiment biliaire, concentration vésiculaire, pH, amylases, bilirubine et phospholipides."
Acta gastro-ent. belg. 30 (1967) 469-504
- 6) Arianoff, A.A.
"Study of the composition of normal and pathologic human bile".
Acta Gastroent. Belg. 29 (1966) 733-778
- 7) Aronson, K.F., G. Nylander und E. G. Ohlsson
"Liver blood flow studies during and after various periods of total biliary obstruction in the dog."
Acta Chir. Scand. 135 (1969) 55-59
- 8) Barber-Riley, G.
"Measurement of the capacity of the biliary tree", in: W. Taylor: "The biliary System". Blackwell Scientific Public., Oxford (1965) 79-86

- 9) Barber-Riley, G.
 "Measurement of the capacity of the biliary tree of rats."
 Am. J. Physiol. 205 (1963) 1122

- 10) Baumung, H., Peterlik, M. und W. Vormittag
 "Untersuchungen über die Gallensekretion der isolierten Rattenleber. I. Zusammensetzung der Galle in Abhängigkeit vom Perfusionsmedium."
 Acta hepatosplenologica No. 5 (1968)

- 11) Bayliss, W.M., E.H. Starling
 "The mechanism of pancreatic secretion."
 J. Physiol. (London) 28 (1902) 325

- 12) Bengmark, S., Y. Edlund und R. Olsson
 "Serum, liver and bile transaminases during extrahepatic biliary obstruction in the rat."
 Acta hepatosplenologica 13 (1966) 84

- 13) Bergmann, J.
 "Physiologie, Pharmakologie und klinische Anwendungsmöglichkeiten des Darmhormons Sekretin."
 Deutsch. Gesundh. 24 (1969) 354-359

- 14) Bergmeyer, H.U.
 "Methoden der enzymatischen Analyse."
 Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr., (1962) S. 837

- 15) Bessey, O.A., O.H. Lowry und M.J. Brock
 "A method for the rapid determination of alkaline Phosphatase with five cubic millimeters of serum."
 J. Biol. Chem. 164 (1946) 321

- 16) Bodanszky, M., M.A. Ondetti, S.D. Levine, V.L. Narayanan, M. von Saltza, J.T. Sheehan, N.J. Williams, und E.F. Sabo
 "Synthesis of a hepatocosa peptide amide with the hormonal activity of the secretin."
 Chem. Industr. 42 (1966) 1757-58

- 17) Bode, Ch. und O. Zelder, unveröffentlicht
 "Choleresis induced by secretin: Distinctly increased response in cirrhotics."

- 18) Byd, G.S., M.A. Eastwood, und N. Mc. Lean
 "Bile acids in the rat: studies in experimental occlusion in the bile duct."
 J. Lipid Research 7 (1966) 83-94

- 19) Brauer, R.W.
"Mechanism of Bile Secretion."
J.A. M.A. 169 (1959) 1462
- 20) Brauer, R.W., G.F. Leong, und R.J. Holloway
"Mechanism of Bile Secretion. Effect of
Perfusion Pressure and Temperature on Bile
Flow and Bile Secretion Pressure."
Am.J. Physiol. 177 (1954) 103
- 21) Brauer, R.W.
"Hepatic blood supply and the secretion of
bile."
in: The biliary System, ed. W. Taylor
Blackwell Scientif. Publ., Oxford (1965)
41-65
- 22) Bucher, H., H.Stirnemann, Rauber und R.
Preisig
"Postoperative Cholestase bei Patienten mit
extrahepatischem Verschlußikterus."
Schweiz. Med. Wschr. 98 (1968) 1896-1901
- 23) Cantarow, A., C.W. Wirts, W.J. Snape und
L. L. Miller
"Effect of certain choleretic agents on
excretion of pigment and bromsulfalein
in bile."
Am. J. Physiol. 154 (1948) 506
- 24) Cantarow, A., et al.
"Excretion of bilirubin and bromsulfalein
in bile."
Am.J.Physiol. 154 (1948) 211-219
- 25) Case, R.M., et al.
"Adenosine 3'5' monophosphate (cyclic AMP)
as the intracellular mediator of the action
of secretin on the exocrine pancreas."
J. Physiol. (London) 204 (1969) 45
- 26) Chabrol, E., R.Charommat, M.Maximin,
A.Busson., J.Porin und J.Co'tet
"Recherches expérimentales sur les sécrétines.
Leur rôle dans la cholérèse."
Presse méd. 92 (1932) 1710

- 27) Chey, W.Y., und S.H. Lorber
 "Effect of secretin and pancreozymin-cholecysto-
 kinin on motor function of stomach and duodenum."
 Fed. Proc. 26 (1967) 383
- 28) Cole, G.J. und A.M. Connell
 "Gastrin, acid and bile."
 J. Brit. Soc. Gastroenterology; Gut 2 (1968) 638
- 29) Cook, D.L., C.A. Lawler, L.D. Calvin und
 D.M. Green
 "Mechanisms of bile formation."
 Am. J. Physiol. 171 (1952) 62-74
- 30) Debray, Ch., Ch. Vaille, J. de la Tour, Cl. Roze und
 Mile M. Souchard
 "Action sur la sécrétion biliaire de diverses
 sécrétines du commerce. La problème de l'hépatocri-
 nine."
 Path.-Biol. 11 N° 23-24 (1963) 1373-74
- 31) Desjeux, J.-F., S. Erlinger und M. Dument
 "Metabolism and choleretic effect of dehy-
 drocholate in the dog."
 Gut 12 (1971) 756
- 32) Donovan, A.J., M.A. Child, und A.S. Mastro
 "The effect of hepatic venous obstruction on
 the rate of flow of bile."
 Surg. Gynecology and Obstetrics 134 (1972)
 89-93
- 33) Dreiling, D.A., H.D. Janowitz und C.V. Perrier
 "Pancreatic inflammatory disease."
 New York, Evanston and London: Harper and Row,
 Publ. 1964
- 34) Dreiling, D.A., and H.D. Janowitz
 "Inhibitory effect of new anticholinergics on
 the basal and secretin-stimulated pancreatic
 secretion in patients with and without pancrea-
 tic disease: Therapeutic and theoretic
 implications."
 Am. J. dig. Dis. 5 (1960) 639
- 35) Dyck, W.P. und H.D. Janowitz
 "Effect of glucagon on hepatic bile secretion
 in man."
 Gastroenterology 60 (1971) 400-4

- 36) Dykes, M.H.M. und S.G. Walzer
 "Preoperative and postoperative hepatic dysfunction."
 Surg. Gynec. Obstetrics 124 (1967) 747-751
- 37) Edholm, P., G.Jonson und L.Thulin
 "Le debit biliaire du foie: Stimulation par la Cholecystokinine, la sécrétin et l'alimentation per orale."
 Path.-Biol. 10 (1962) 447-450
- 38) Edlund, Y. and E. Christoffersson
 "Alkaline phosphatase and transaminases in serum and hepatic duct bile in patients with normal or blocked biliary flow."
 Acta hepatosplenologica 14 (1967) 230-237
- 39) Ekwall, P., K.Fontell und A. Norman
 "Small angle scattering of X-rays in aqueous solutions of sodium salts of conjugated and unconjugated bile acids."
 Acta chem. scand. 11 (1951) 190-2
- 40) Fletcher, D.M., und C.G. Clark
 "Changes in canine bile-flow and composition after vagotomy."
 Brit.J.Surg. 56 (1969) 103-6
- 41) Erlinger, S., D. Dhumeaux, J.P. Benhamon
 "Effect on Bile Formation of Inhibitors of Sodium Transport."
 Nature, 223 (1969) 1276-1277
- 42) Frankl, H.D., and J.H. Merritt
 "Enzyme activity in the serum and common duct bile of dogs".
 Amer.J. Gastroent. 31 (1959) 166-170
- 43) Friedman, M.H.F. und V.J. Snape
 "Comparative effectiveness of extracts of intestinal mucosa in stimulating the external secretions of the pancreas."
 Fed. Proc. 4 (1945) 21-22
- 44) Frosch, B. und H.Wagner
 "Methoden und Ergebnisse der quantitativen Bestimmung der konjugierten Serumgallensäuren bei Erkrankungen der Leber."
 Klin. Wschr. 46 (1968) 913-922

- 45) Geist, R.E., und R.S. Jones
"Effect of selective and truncal vagotomy
on insulin-stimulated bile secretion in dogs."
Gastroenterology 60 (1971) 566-571
- 46) Goebell, H., CH. Bode und H.D. Horn
"Einfluß von Sekretin und Pankreozymin auf die
Calciumsekretion im menschlichen Duodenalsaft
bei normaler und gestörter Pankreasfunktion."
Klin. Wschr. 48 (1970) 1330-39
- 47) Goebell, H., Ch. Bode, U. Leppler und G.A. Martini
"Funktionsuntersuchungen des exokrinen Pankreas
bei Leberzirrhosen verschiedener Ätiologie,
Hämochromatose und nach portokavalem Shunt."
Acta hepatosplenologica 18 (1971) 437-452
- 48) van Goidsenhoven, G.E., W.J. Heuke, J.B. Vacca
und W.A. Knight
"Pancreatic function in cirrhosis of the liver."
Amer. J. Dig. Dis. 8 (1963) 160
- 49) Grossman, M.I., H.D. Janowitz, H. Ralston und
K.S. Kim
"The effect of secretin on bile formation in
man."
Gastroenterology 12 (1949) 133-138
- 50) Grossman, M.I. und A.C. Ivy
"Effect of Alloxan upon External Secretion of
the Pancreas."
Soc. Exp. Biol. Med. 63 (1946) 62
- 51) Gulldhammer, E.H. und K. Kjeldsen
"Bile flow, electrolytes and bilirubin in hepatic
bile following choledochotomy."
Acta chir. scand. 133 (1967) 483
- 52) Hardison, W.G. und J.C. Norman
"Effect of bile salt and secretin upon bile
flow from the isolated perfused pig liver."
Gastroenterology 53 (1967) 412-417
- 53) Hegewald, G., G. Bärenwald, K.-U. Möritz und
A. Grisk
"Ultrastrukturelle Veränderungen der Rattenleber
unter dem Einfluß von einigen Choleretica."
Acta hepatosplenologica 15 (1968) 382-389

- 54) Hodes, M.E.
"Carbon Dioxide content (Titrimetric)."
Aus: Standart Methods of Clinical Chemistry.
Volume I Miriam Reiner, Academic Press
Inc. New York 1943
- 55) Hoenig, V., A. Halpern, W.A. Fuchs, G. Miller
und R. Preisig
Schweiz. med. Wschr. 100 (1970) 1210
- 56) Horn, H.D., H. Goebell und Ch. Bode
"Primärer Hyperparathyreoidismus und exkretori-
sche Pankreasfunktion. II. Quantitative
Elektrolytausscheidung im Sekretin-Pankreo-
zymintest."
Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für
Innere Medizin 73. Kongr. (1967) 1098-1100
- 57) Hurlock und Tallalay
Endocrinol. 62 (1958) 201
- 58) Iwata et al.
"Enzymatic determination and thinlayer
chromatographic of bile acids in blood."
J. Bioch. 56 (1964) 424
- 59) Jendrassik, L. und P. Grof
"Vereinfachte photometrische Methoden zur
Bestimmung des Blutbilirubin."
Biochem. Zschr. 297 (1938) 81
- 60) Jones, R.S. und M.I. Grossman
"Choleretic effects of secretin and histamine
in the dog."
Amer. J. Physiol. 217 (1969) 532-35
- 61) Jonson, G., L. Sundman und L. Thulin
"The influence of chemically pure secretin on
hepatic bile output."
Acta physiol. scand. 62 (1964) 287-290
- 62) Jonson, G., G. Svartengren und L. Thulin
"The effect of cholecystokinin-Pancreozymin
preparations on hepatic bile output in fasting
and digesting dogs."
Acta physiol. scand. 69 (1967) 23-28

- 63) Jonson,G.
"Alkaline phosphatase activity and bilirubin concentration in plasma and output of these in bile at elevated liver secretion pressure. Experiment on the dog."
Acta Chir.Scand. 128 (1964) 166-179
- 64) Jonson,G., und L.Sundman
"Bile and Dry matter output of elevated Liver Secretion Pressure. Experiment on the dog."
Acta Chir.Scand. 128 (1964) 153-165
- 65) Jorpes,J.E., und V.Mutt
"On the biological activity and amino composition of secretin."
Acta Chem.Scand. 15 (1961) 1790
- 66) Jorpes,J.E.,V.Mutt, G.Jonson,L.Thulin und L.Sundman
"The effect of secretin on bile flow."
Gastroenterology 45 (1963) 786-788
- 67) Juniper,K.
"Physicochemical characteristics of bile and their relation to gallstone formation."
Amer.J.Med. 39 (1965) 98-107
- 68) Kehl, W.
" Einfluß von Sekretin und Pankreozymin auf die Gallensäureausscheidung bei Gesunden und Patienten mit Erkrankungen der Leber oder Gallenwege."
Dissertation, Marburg 1971
- 69) Konturek,S.J., A.Dabrowski,B.Adamczyk und J.Kulpa
"The effect of secretin, gastrin-pentapeptide and histamine on gastric acid and hepatic bile. Secretion in man."
Amer.J.Dig.Dis. 14 (1969) 900-7
- 70) Koster,H., A.Shapiro und H.Lerner
"On the rate of secretion of bile."
Amer.J.Physiol. 115 (1936) 23
- 71) Kratochvil,J.P. und H.T. Dellicolli
"Micellar properties of bile salts. Sodium taurodeoxycholate and sodium glycodeoxycholate."
Can.J.Biochem. 46 (1968) 945

- 72) Kühn, H.A.
"Pathologische Physiologie des Gallenflusses."
Hippokrates No. 1 (1964) 2-7
- 73) Lagerlöff, H.
Ciba Symposium "The exocrine pancreas".
Churchill LTD London (1962) P. 182
- 74) Lehnert, P., H. Stahlheber und M.M. Forell
"Bestimmung der Halbwertszeit von Sekretin."
Klin. Wschr. 47 (1969) 1200-4
- 75) v.d.Linden, N.A.
"Composition of human hepatic bile."
Acta Chir.Scand. 133 (1967) 306-313
- 76) Löber, D.
"Die Beeinflussung der Gallenproduktion und
-zusammensetzung durch Sekretin und Pankreozymin
bei Patienten mit und ohne Zeichen einer Cholestase.
Inaugural-Dissertation 1969
- 77) Lorentz, K.
"Untersuchungen von Enzymaktivitäten in Blasen-
galle."
Klin.Wo. 41 (1963) 18
- 78) Lorentz, K., G.Jaspers und J.Adlung
"Untersuchung zur biliären Elimination von
Enzymen."
Klin. Wschr. 48 (1970) 218-220
- 79) Love, J.W.
"Secretin: A neglected key?"
Gastroenterology 59 (1970) 147-8
- 80) Mason, M.F., G.Hawley und A.Smith
"Application of the saturation principle to the
estimation of functional hepatic mass in normal dogs."
Amer.J. Physiol. 152 (1948) 42-47
- 81) O'Maille, E.R.L., T.G. Richards und A.H. Short
"Factors determining the maximal rate of organic
anion secretion by the liver and further evidence
on the hepatic site of action of the hormone
secretin."
J.Physiol. (London) 186 (1966) 424-38

- 82) Massarat, S.
"Studien über Schwundrate und Alterung der zugeführten J 131-markierten homologen GOT und GPT beim Schwein."
Dtsch. Ges. Inn.Med. 71.Tagg. (1965) 946-949
- 83) Nahrwold, D.L. und M.I. Grossman
"Secretion of bile in response to food with and without bile in the intestine."
Gastroenterology 52 (1967) 11-17
- 84) Ondetti, M., J.T. Sheehan, und M. Bodanszky
"Synthesis of gastrointestinal hormones."
In: "International symposium on the pharmacology of hormonal polipeptides and proteins" (Milan, Italy, Sept. 14-18 (1967)
Plenum Publishing Corporation, New York
- 85) Peterlik, M.
"Excretion of alkaline phosphatase in the bile and the actions of choleretics."
Medicina et Pharmacologica Experimentalis (Basel) 14 (1966) 205-211
- 86) Peterlik, M.
"Bestimmung der Aktivität der alkalischen Phosphatase in der Galle."
Z.Klin.Chem. Jahrg.4, Heft 1 (1966) 34-35
- 87) Pichlmayr, I., W. Stich und R. Pichlmayr
"Die bilirubinostatische Form des postoperativen Ikterus."
Med. Klinik 62.Jahrg., Nr.48 (1967) 1858-61
- 88) Preisig, R., H.L. Cooper und H.O. Wheeler
"The relationship between taurocholate secretion rate and bile production in the unanesthetized dog during cholinergic blockade and during secretin administration."
J.clin.Investig. 41 (1962) 1152-62
- 89) Razin, E., M.G. Feldman und D.A. Dreiling
"Studies on biliary flow and composition in man and dogs."
J. of the Mount Sinai Hospital, New York, 32 (1965) 42-50

- 90) Rick, W., und T.V. Hausamen: "Ein optisch-kinetischer Test zur Bestimmung der alkalischen Phosphatase im Serum." Z.Anal.Chem. 212 (1965) 267
- 91) Ross, G.
"Cardiovascular effects of secretin." Amer.J.Physiol. 218 (1970) 1166-70
- 92) Ross, H., A.Saubermann und W.Silen
"The effect of gastric antral stimulation upon the secretion of hepatic bile." Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 130 (1969) 278-283
- 93) Rous, P. und P.D. McMaster
"Physiological causes for the varied character of stasis bile." J.exp.Med. 34 (1921) 75
- 94) Saburov, G.E.
"Effect of secretin on bile secretion under conditions of partial denervation of the liver." Biull.Eksp.Biol.Med. 59 (1965) 49-52
- 95) Schattenfroh, C., W.Dau, E.Seeger und H.Seeger
"Der postoperative Ikterus." Bruns'Beitr.klin.Chir. 216 (1968) 239-301
- 96) Schersten, T.
"The synthesis of taurocholic and glycocholic acids in human liver homogenates and sub-cellular fractions in obstructive jaundice," Scand.J.Gastroent. 1 (1967) 1-10
- 97) Schiff, M.
"Gallenbildung, abhängig von der Aufsaugung der Gallenstoffe." Pflügers Arch.ges.Physiol. 3 (1870) 598~
- 98) Sretcherd, T.
"Electrolyte composition and content of biliary secretion in the cat and rabbit." In W.Taylor: The biliary system. F.A. Davis Co., Philadelphia (1965) 515-529
- 99) Sobotka, H.
"Physiological chemistry of the bile." Williams and Wilkins, Baltimore (1937)

- 100) Sperber, I.
"Secretion of organic anions in the
formation of urin and bile."
Pharmacol. Rev. 11 (1959) 109
- 101) Still, E. U., J. W. McBean und F. A. Ries
"Studies on the physiology of secretin.
The effect on the secretion of bile."
Am. J. Physiol. 99 (1931) 94-100
- 102) Stirnemann, H., H. Bucher und R. Preisig
"Gallenbildung bei Patienten mit Gallen-
gangsverschluß."
Langenbecks Arch. Chir. 325 (1969) 1152-9
- 103) Tanturi, C. A., A. C. Ivy und H. Greengard
"Secretin is a true cholagogue."
Am. J. Physiol. 120 (1937) 336
- 104) Thureborn, E.
Human hepatic bile: Composition changes due
to altered enterohepatic circulation."
Acta Chir. Scand. 303 (1962) 126
- 105) Turnberg, L. A., und G. Grahame
"Bile salt secretion in cirrhosis of the
liver."
Gut 11 (1970) 126
- 106) Vagne, M., G. F. Stening, F. P. Brooks und M. I.
Grossman
"Synthetic secretin: comparison with natural
secretin for potency and spectrum of physio-
logical actions."
Gastroenterology 55 (1968) 260-67
- 107) Vanhouny et al. BBA 98 (1965) 607
- 108) Vlahcevic, Z. R., I. Buhac, C. C. Bell Jr.,
und Swell, L.
"Abnormal metabolism of secondary bile
acids in patients with cirrhosis."
Gut 11 (1970) 420-422

- 109) Wheeler, H.O. und O.L. Ramos
"Determinants of the flow and composition
of bile in the unanesthetized dog during
constant infusion of sodium taurocholate."
J. Clin. Invest. 39 (1960) 161-170
- 110) Wheeler H.O., P.L. Mancusi-Ungaro und
R.T. Whitlock
"Bile salt transport in the dog."
J. Clin. Invest. 39 (1960) 1039
- 111) Wormsley, K.G.
"Response to secretin in man."
Gastroenterology 54 (1968) 197-209
- 112) Wormsley, K.G. und M.I. Grossman
"Inhibition of gastric acid secretion by
secretin and by endogenous acid in the
duodenum."
Gastroenterology 47 (1964) 72-81
- 113) Zaterka, S. und M.I. Grossman
"The effect of gastrin and histamine on
secretion of bile."
Gastroenterology 50 (1966) 500-505

7. Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren in Marburg die Herren Professoren und Dozenten:

Beckmann, Dittrich, Doelle, Du Mesnil, de Rochemont, Exner, Ganz, Gedigk, Goebell, Golenhofen, Graul, Hamelmann, Hamm, Hardewig, Hensel, Heuser, Hildebrandt, Hohorst, Hort, Hupe, Kamke, Karlson, Klingenberg, Knauff, Koransky, Kreutz, Jacob, Linneweh, Mahr, Mann, Martini, Mattes, Petry, Pots, Rodeck, Rodenhäuser, Rohen, Schiff, Schirren, Schleyer, Schlosser, Schmid, Schmitz-Moormann, Schrappe, Schwaiger, Seidel, Siess, Siegert, Solcher, Spiegelberg, v. Stosch, Straub, Streicher, Strohmeier, Vogt, Voss, Wendt, Willenbockel, Witzel, Zilliken.

Für das Vertrauen mit Überlassung des Thema und die sachkundige Anleitung bei der Abfassung der Dissertation darf ich Herrn Prof. Dr. med. Christian Bode meinen Dank sagen.

Ebenso darf ich Herrn Dr. med. O. Zelder aus der Chirurgischen Universitätsklinik Marburg für seinen wesentlichen Beitrag zum Gelingen der vorliegenden Untersuchungen danken.

8. Lebenslauf

Am 25. August 1944 wurde ich, Hans-Ortwin Neuberger, als Sohn des Lehrers Karl Neuberger und seiner Frau Else, geb. Böckel, in Zweibrücken als drittes von sechs Kindern geboren.

Bis 1954 war mein Vater in Mörsbach bei Zweibrücken tätig, wo ich drei Grundschuljahre verbrachte. Nach dem Umzug nach Zweibrücken besuchte ich das altsprachliche Herzog-Wolfgang-Gymnasium. 1964 legte ich die Reifeprüfung ab und leistete anschließend die allgemeine Wehrpflicht. Im Sommersemester 1965 begann ich das Studium der Medizin an der Philipps-Universität Marburg, und bestand nach der Naturwissenschaftlichen Vorprüfung 1966 und der Ärztlichen Vorprüfung 1967 im Januar 1971 nach elf Semestern die ärztliche Prüfung.

Seit Herbst 1968 arbeitete ich im Stoffwechsellabor der Medizinischen Klinik der Universität Marburg unter Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Bode in Verbindung mit der Chirurgischen Klinik an meiner Dissertation.

Nach einer einjährigen Medizinalassistentenzeit auf der inneren, chirurgischen und gynäkologisch-geburtshilflichen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Neunkirchen/Saar trat ich im Februar 1972 die Weiterbildung zum Facharzt für Innere Medizin im Kreis-krankenhaus Bernkastel-Kues an.

Am 31.12.1969 heiratete ich die Krankengymnastin Annette Schatz aus Zweibrücken. Unser Sohn Kai-Sascha wurde am 16.4.1971 geboren.

